Postverlagsort Berlin

507
41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

163. BAND, 1. HEFT

MIT 52 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 27. FEBRUAR 1961)

BOSTON
APR 6 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

recht v. Graefes
rch. Ophthal.

Preis DM 26.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901, Fernschreibnummer 04-61723

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301, Fernschreibnummer 01-83319

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

163. Band

Inhaltsverzeichnis

1. Heft

Seite

Laer, P., van und G. Pilleri, Morphologische Untersuchung über die „Protuberantia scleralis". Mit 5 Textabbildungen 1

Schmidt, J. G. H., Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. III. Mitteilung. Der Glaskörper. Mit 3 Textabbildungen . . . 10

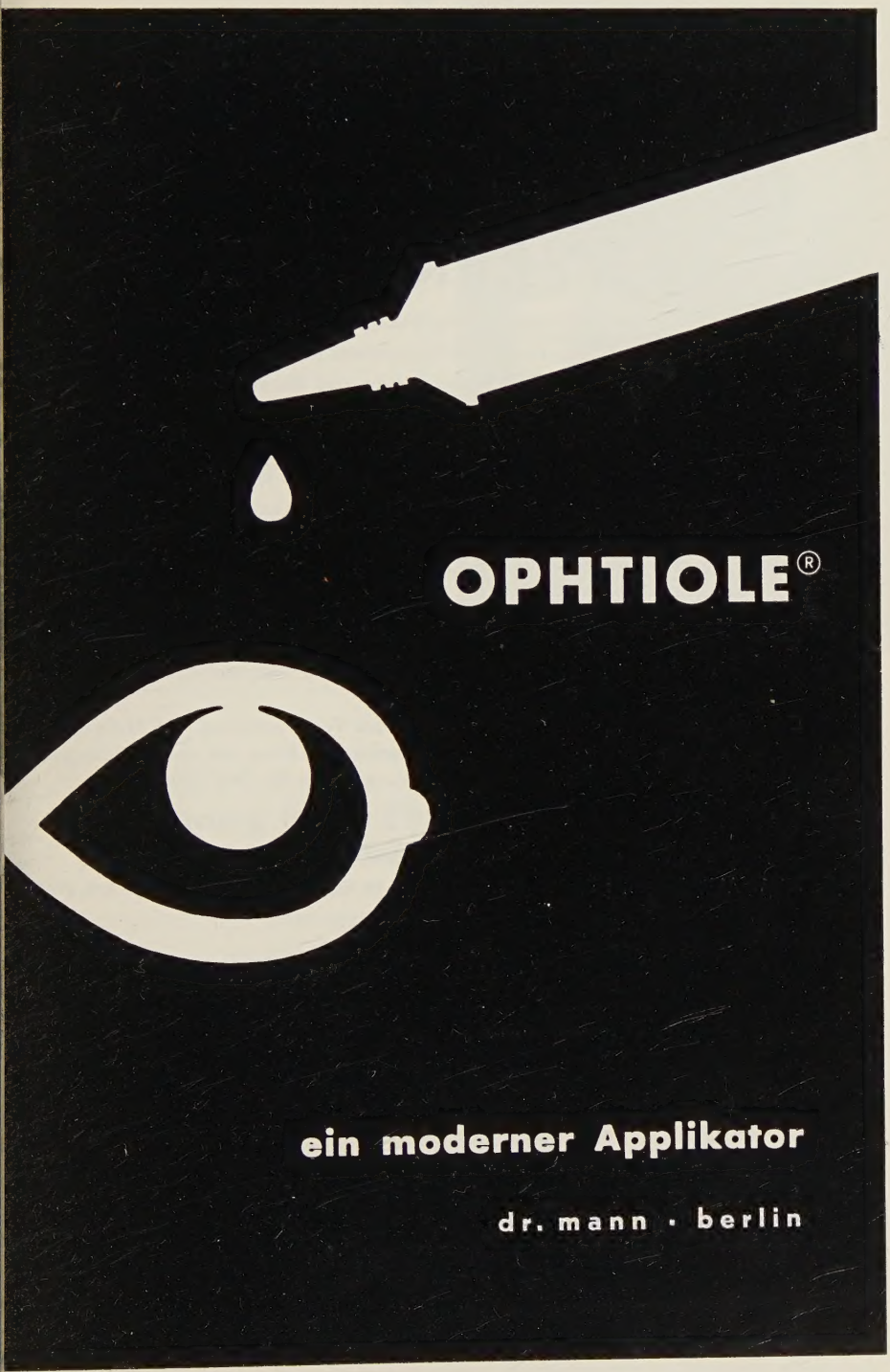
Paulus, W., Untersuchungen über den Aneuringehalt in Augenlinsen. Mit 3 Textabbildungen 19

Böck, J., und F. Feyrter, Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. I. Mitteilung. Das Cylindrom. Mit 20 Textabbildungen 25

Böck, J., und F. Feyrter, Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. II. Mitteilung. Der benigne vulgäre sog. Mischtumor. Mit 15 Textabbildungen 63

Münich, W., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von α-Chymotrypsin auf den menschlichen Glaskörper. Mit 6 Textabbildungen 88

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin

Seit Januar 1961 erscheint:

KYBERNETIK

Zeitschrift für Nachrichtenübertragung, Nachrichtenverarbeitung, Steuerung und Regelung im Organismus und in Automaten
A Journal Dealing with the Transmission and Processing of Information as well as with Control Processes in Both Organisms and Automata

Herausgegeben von / Edited by
H. B. Barlow, Cambridge/England · M. Halle, Cambridge/Mass. · B. Hassenstein, Freiburg i. Br. · W. D. Keidel, Erlangen · I. Kohler, Innsbruck · K. Küpfmüller, Darmstadt · H. Mittelstaedt, Seewiesen/Obb. · W. Reichardt, Tübingen · W. A. Rosenblith, Cambridge/Mass. · J. F. Schouten, Eindhoven · M. Schützenberger, Poitiers · K. Steinbuch, Karlsruhe · N. Wiener, Cambridge/Mass.

Die Zeitschrift erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften und enthält Beiträge in englischer und deutscher Sprache. Maximal-Preis für 1961: DM 80,—

Band 1 / Heft 1

Mit 72 Abbildungen. 56 Seiten (davon 9 Seiten in englischer Sprache). DIN A 4. 1961. DM 12,80

INHALTSVERZEICHNIS

Über die Nachrichtenverarbeitung in der Nervenzelle. Von K. Küpfmüller und F. Jenik · Die Lichtreaktionen von Phycomyces. Von W. Reichardt · Schwingungsanalyse der vestibulär, optokinetisch und durch elektrische Reizung ausgelösten Augenbewegungen beim Menschen. 1. Mitt.: Stetige Augenbewegungen: Frequenzgänge und Ortskurven. Von D. Trincker, J. Sieber und J. Bartual · Der sogenannte „innere" Regelkreis der Willkürbewegung. Von G. Vossius · Über die Erkennungszeit beim Lesen. Von F. Wenzel · Die Lernmatrix. Von K. Steinbuch · Letter constraints within words in printed English. By D. H. Carson · Pawlow und sein Hund. Ein Demonstrationsmodell für den „bedingten Reflex". Von I. Kohler.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Bausteine der Körperwelt und der Strahlung

Von Dr. Eduard Rüchardt,
o. ö. Professor für Physik an der Universität München

(Verständliche Wissenschaft, 71. Band)
Mit 87 Abbildungen. VIII, 138 Seiten Kl.-8°.
Ganzleinen DM 8,80

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Gerthsen/Pollermann

Einführung in das Physikalische Praktikum

für Mediziner und zum Studium der Physik als Nebenfach

Dritte, erweiterte Auflage

Von Dr. rer. nat. Max Pollermann,
apl. Professor an der Technischen Hochschule München

Mit 152 Abbildungen. VIII, 139 Seiten 8°. 1960. DM 9,80

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung · Wägung und Dichtebestimmung · Schwingungen und Wellen · Oberflächenspannung und innere Reibung · Thermometrie und Hygrometrie · Kalorimetrie · Messung von Strom und Spannung · Messung elektrischer Widerstände und magnetischer Größen · Messungen an Wechselströmen · Geometrische Optik · Wellenoptik · Photometrie · Röntgenstrahlung und Radioaktivität · Anhang: Übersicht über die wichtigsten Größen und Einheiten. Übersicht über die wichtigsten elektrischen Meßgeräte und Apparate · Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

PARAXIN®-

AUGENSALBE

boehringer

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 1—9 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. Hans Goldmann) und dem Hirnanatomischen Institut Waldau-Bern (Prof. Dr. Ernst Grünthal)

Morphologische Untersuchung über die „Protuberantia scleralis"

Von

P. van Laer und G. Pilleri

Mit 5 Textabbildungen

Einleitung und Fragestellung

In einer 1858 erschienenen Arbeit schildert v. Ammon die embryonale Entwicklung der Sklera und den Verschluß des „Scleralhiatus" und behauptet: „Nach hinten und außen tritt ein eigenthümlicher Vorsprung der Sclera hervor, der früher nach unten gerichtet und nicht so groß war, als er jetzt ist. Dieser Vorsprung der Sclera, den ich schon vor 30 Jahren sah und beschrieb und Protuberantia scleralis nannte, wird eben durch jene dünne Vereinigungshaut gebildet, die von den Rändern des Spaltes ausgeht. Die Protuberanz hat eine bläuliche Farbe und ist auf dem Höhepunkt meistens spitz. In derselben Achse mit ihr liegt der mit der Sclera jetzt vereinigte Nervus opticus" (Abb. 1).

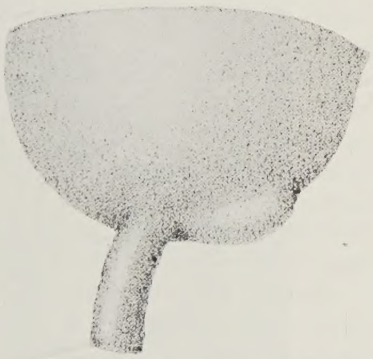


Abb. 1. Darstellung der „Protuberantia scleralis" von v. Ammon. [Aus der Arbeit „Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges", Arch. Ophthal. 4, 40 (1858)]

Schon v. Jäger (1861) wies auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs dieser Protuberanz mit dem Staphyloma posticum Scarpae der Myopen hin, ebenso v. Stellwag und Donders (zit. nach Schnabel). Schnabel unterschied angeborene und erworbene hintere Staphylome und betonte deren innige Verwandtschaft zueinander. Die Disposition zur Ektasierung der Sklera sah er in einer Resistenzverminderung der Lederhaut im Gebiet der vormaligen Becherspalte.

1949 berichtete Lisch über einen Fall von hinterer Sklerektasie. Er vermutete, die Entstehung der Myopie könnte auf eine keimplasmatisch bedingte Persistenz embryonaler Formverhältnisse der temporalen hinteren Bulbushälfte zurückzuführen sein.

Ein Jahr später hat Sondermann, von der eigenen Beobachtung ausgehend, „daß die Feten, etwa vom 4.–7. Monat, eine deutliche blasige

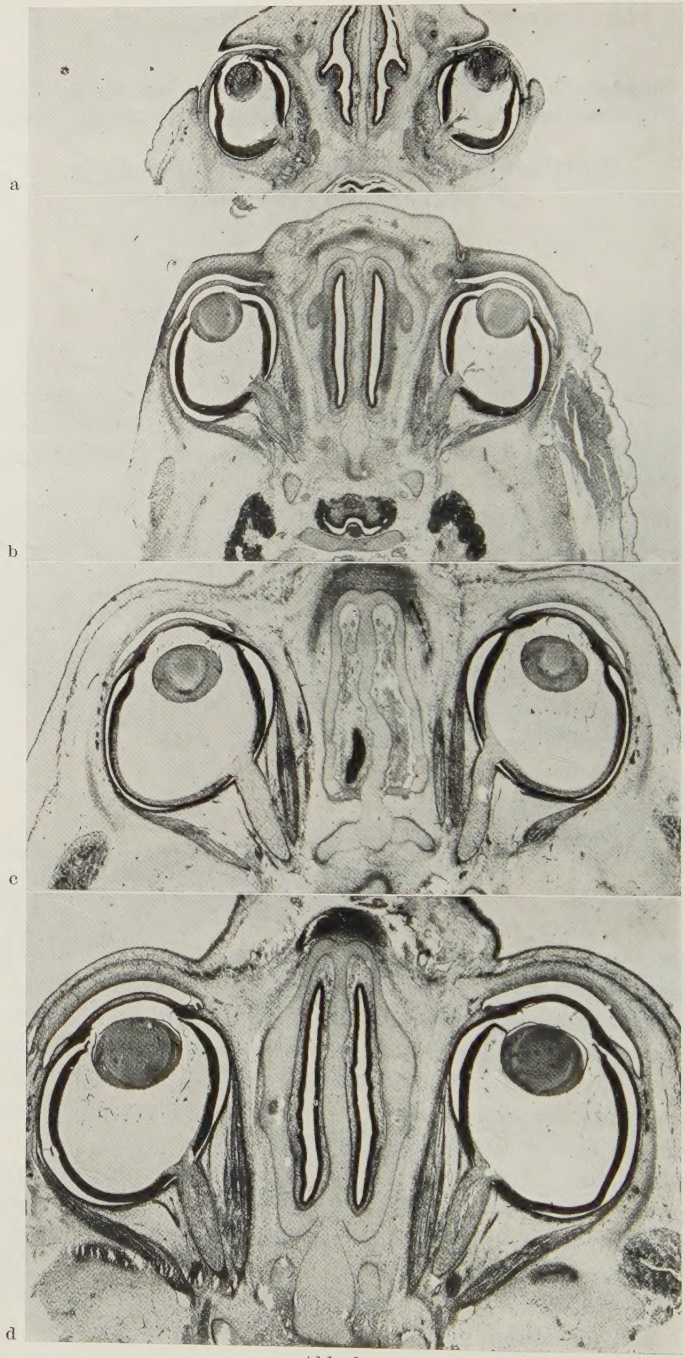
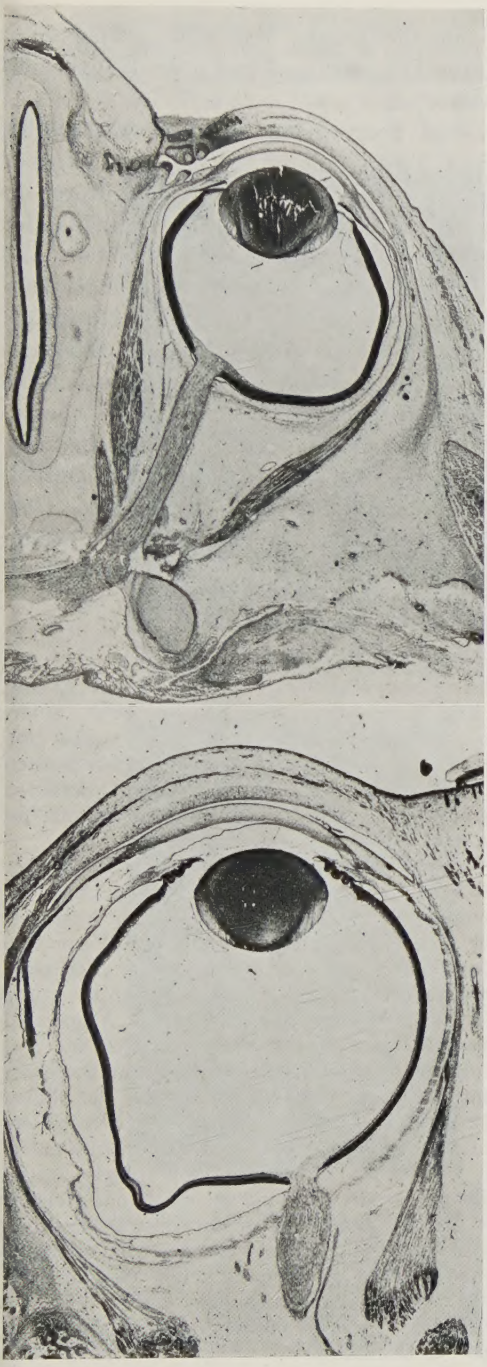


Abb. 2 a—d



Vorwölbung in der Gegend des hinteren Pols aufzuweisen pflegten“, eine Theorie der Myopiegenese aufgestellt.

Badtke (1952) bestritt den formgestaltenden Einfluß des Augeninnendrucks. Vielmehr sei die Protuberantia scleralis die Folge mechanischer Faktoren „die sich aus den unterschiedlichen Entwicklungsvorgängen in den einzelnen Bezirken des inneren Augenbecherblattes ergeben“ (Wachstumszentrum der Netzhaut temporal vom hinteren Augenpol). Die bekannte Ausbuchtung temporal des hinteren Augenpols ist nach Badtke keine Sklerektasie und hat auch keine Beziehung zur Entstehung der Myopie.

Nicht bloß in bezug auf die Entstehungsweise und Bedeutung der Ausbuchtung am hinteren Augenpol gehen die Meinungen auseinander, vielmehr wird sogar die Protuberantia scleralis als solche von verschiedenen Autoren als Artefakt oder Zufallsbefund erklärt. Seefelder bestätigt wohl, daß die temporale Bulbushälfte

Abb. 2a—f. Horizontalschnitte der Augen von 6 menschlichen Embryonen (3—12 cm SSL), nach dem Alter geordnet und in gleicher Vergrößerung aufgenommen

rascher an Umfang zunehme als die nasale, was eine gewisse Ausbuchtung am temporalen hinteren Pol erzeuge, lehnt aber die Bezeichnung Protuberantia scleralis strikte ab.

Roberto (1936) widmete dem Fragenkomplex eine anatomische Studie. In der Einleitung seiner Arbeit gibt er einen Überblick über die Literatur, welcher darlegt, wie sehr die verschiedenen Autoren in der Beurteilung der Ausbuchtung am hinteren Bulbuspol voneinander abweichen. Roberto enucleierte die Augen gut erhaltener Feten. Mit dieser Technik konnte er an 30 Bulbi (4.—9. Embryonalmonat) kein einziges Mal eine Protuberantia scleralis finden. Dagegen bestätigt er, daß im 6. und 7. Embryonalmonat, im Gegensatz zu früheren Entwicklungsstadien, das temporale hintere Bulbussegment stärker entwickelt sei als das nasale, wodurch die Papille stark exzentrisch zu liegen scheine.

Es zeigt sich somit, daß heute noch keine einheitliche Auffassung besteht über die embryonalen Formverhältnisse am hinteren Augenpol, ihre Entwicklung und ihre klinisch-pathologische Bedeutung. Aus diesen Gründen stellten wir uns die Aufgabe, die Bulbusform im Laufe ihrer ontogenetischen Umwandlung unter größtmöglicher Vermeidung von Artefakten zu erfassen.

Material und Methodik

Es wurden im ganzen 57 Feten (Scheitel-Steißlänge zwischen 2 und 25 cm), die makroskopisch keine Zeichen von Entwicklungsanomalien aufwiesen, untersucht. Dieses Material umfaßt somit den Altersbereich von der 7. Woche bis zum Anfang des 8. Monats der intrauterinen Entwicklung. Von den 57 Feten mußten 4 wegen oculärer Mißbildungen, 6 wegen postmortalen Veränderungen, Artefakten usw. von der Betrachtung ausgeschlossen werden, so daß unsere Befunde an insgesamt 47 Augenpaaren erhoben wurden.

Nach Entfernung des Gehirns wurden Schädelbasis und Gesicht in Bouinscher Lösung fixiert, die Augen also *in situ* belassen. Die Einbettung erfolgte in Celloidin-Paraffin nach der Kombinationsmethode von Peterfi. Ein solches Vorgehen erschien uns am geeignetsten, zur Vermeidung von Artefakten in Form von Schrumpfung oder Verziehung der Bulbi. Das Mikrotomieren der Präparate erfolgte in einer möglichst horizontalen Ebene. Aus der Serie der Schnitte wurde jeweils derjenige ausgewertet, bei dem der Opticuseintritt in beiden Augen und damit auch die Gegend der späteren Macula möglichst exakt getroffen ist. Das mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparat (Abb. 2) wurde mit einem Projektor vergrößert und die Linie des Pigmentepithels oder die Innengrenze der Sklera durch einfache Strichzeichnung festgehalten. Zur Feststellung einer eventuellen, durch die histologische Präparation bedingten Formveränderung der Bulbi haben wir außerdem 4 frische und 6 in Bouinscher Lösung in situ fixierte Augen von Feten mit einer Scheitel-Steißlänge zwischen 3 und 20 cm in der gleichen horizontalen Schnittebene halbiert und die Bulbuskontur entweder zeichnerisch oder photographisch (Abb. 3b) festgehalten. Die in dieser Weise erhobenen Befunde stimmten mit den am histologischen Schnitt gewonnenen völlig überein. Also können auch jene als nicht durch Fixation deformiert angesehen werden.

Die Größen- und Formverhältnisse versuchten wir aus diesen Strichzeichnungen auf 4 verschiedene Arten quantitativ zu ermitteln:

1. Unter Annahme einer elliptischen Form des Bulbusquerschnitts wurden jeder Strichzeichnung zwei senkrecht aufeinander stehende Halbachsen eingepaßt. Es wurde ein Quotient *große Halbachse*: *kleiner Halbachse* berechnet. Ferner maßen wir den Winkel (α), den die große Halbachse mit der Opticusachse einschließt (Abb. 4a).

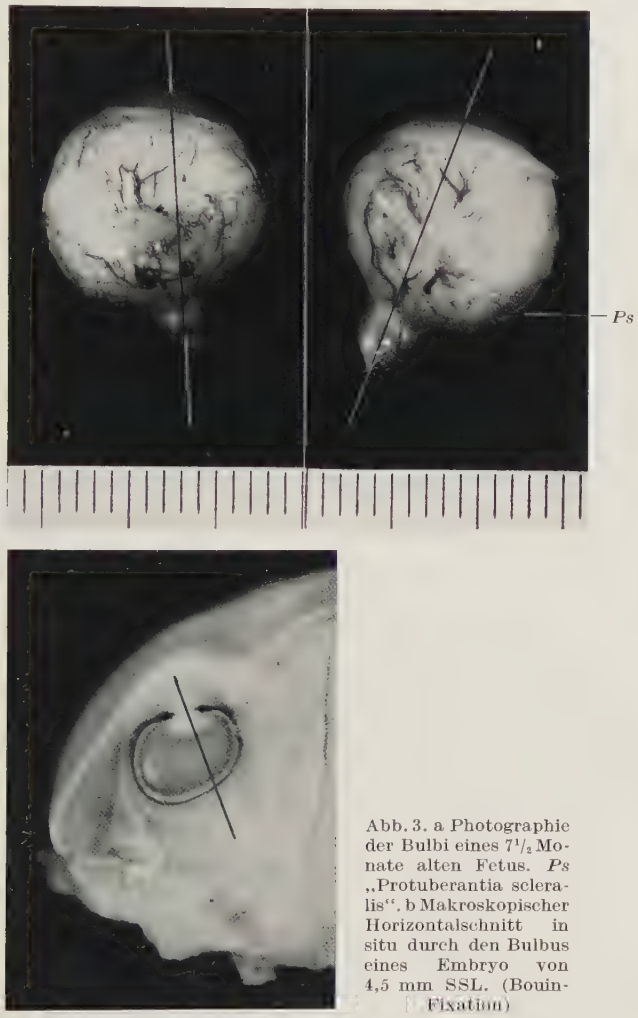


Abb. 3. a Photographie der Bulbi eines $7^1/_2$ Monate alten Fetus. *Ps* „Protuberantia scleralis“. b Makroskopischer Horizontalschnitt in situ durch den Bulbus eines Embryo von 4,5 mm SSL. (Bouin-Fixation)

2. Analog dem Vorgehen bei der röntgenologischen Bestimmung der Herztransversalen legten wir parallel zur Opticusachse 2 Tangenten an die Bulbuskontur und maßen den Normalabstand dieser Tangenten von der Opticusachse. Auch hier bildeten wir wiederum den Quotienten (a:b in Abb. 4b).

3. Mit einem Kurvimeter maßen wir die Länge der temporalen und der nasalen Bulbuskontur vom hinteren Hornhautscheitel bis zur Papillenmitte. (In Abb. 4c

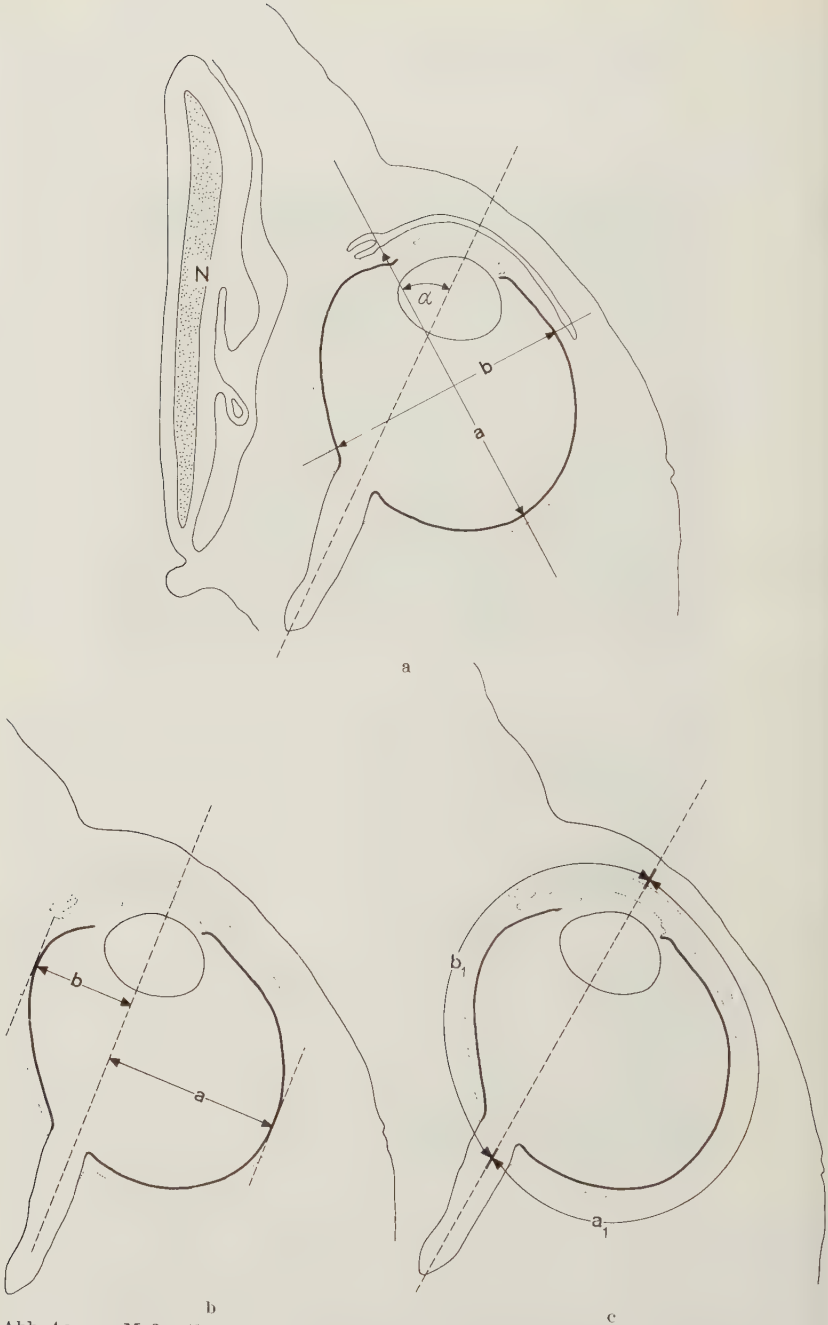


Abb. 4 a—c. Meßmethoden zur quantitativen Erfassung der „Protuberantia scleralis" in situ. *N* Nasenraum. Weitere Erklärung im Text

sind der Übersichtlichkeit wegen die beiden Längen a_1 und b_1 außen aufgetragen; die Messung erfolgte entlang der dick ausgezogenen Linie bis zum Limbus und von dort entlang der Hornhauthinterfläche bis zum hinteren Hornhautscheitel). Die erhaltenen Zahlen wurden wieder zueinander ins Verhältnis gesetzt $a_1 : b_1$.

4. Endlich versuchten wir die Ausbuchtung des hinteren Bulbusabschnitts noch wie folgt zu erfassen: Von unseren Strichzeichnungen fertigen wir Pausen an, unter Weglassung der Kontur im Gebiete der Ausbuchtung. In einem zweiten Arbeitsgang wurde dann der Kurvenverlauf der Pause derart ergänzt, daß der Umriß als ganzes eine möglichst ausgeglichene Krümmung erhielt. Die so erhaltene Kontur wurde dann wieder auf die ursprüngliche Strichzeichnung gelegt, wodurch die Abweichung der tatsächlichen von der „idealisierten“ Form sichtbar wurde. Leider erwies sich dieses Verfahren nur bei einigen Fällen mit annähernd gleichmäßiger Umrißform als durchführbar. Im allgemeinen wiesen unsere Strichzeichnungen eine stark wechselnde Krümmung (wie weit es sich dabei um einen Artefakt handelt, können wir nicht entscheiden) auf, so daß die Ergänzung nur sehr willkürlich geschehen konnte und daher für eine quantitative Auswertung wertlos war.

Ergebnisse

1. An jedem der 94 Bulbi läßt sich eine eindeutige Ausbuchtung des hinteren Augenpols temporal vom Opticuseintritt erkennen. Diese Ausbuchtung zeigt nie die Form eines scharf begrenzten Staphyloms, sondern sie stellt eine gleichmäßige Rundung dar, die sich ohne Stufe in die Wölbung der angrenzenden Bulbusabschnitte fortsetzt.

2. Wir haben versucht, das Verhalten der drei oben erläuterten Quotienten mit zunehmender Augengröße kurvenmäßig darzustellen, wobei jeweils für jedes Augenpaar der Durchschnittswert in die Kurve aufgenommen wurde. Dabei konnte jedoch mit keiner der 3 Methoden eine eindeutige Entwicklungstendenz erfaßt werden. So zeigten z. B. die Quotienten nahezu gleich alter Feten große Verschiedenheiten, während umgekehrt bei Augen stark unterschiedlichen Alters gleiche Verhältniswerte resultierten. Immerhin ließ sich mit den Methoden 2. und 3., die wir auch auf 9 normal geformte Erwachsenenaugen anwandten, der Formunterschied von Feten- und Erwachsenenauge zahlenmäßig erfassen: Der Transversalenquotient sinkt bei den Feten nie unter 1,39, während er beim Erwachsenen im Durchschnitt 1,12 beträgt. Die entsprechenden Zahlen für die Umfangsquotienten sind 1,30 und 1,09.

Diskussion

Aus den dargelegten Befunden geht eindeutig hervor, daß die Protuberantia scleralis, so wie sie v. Ammon beschrieb, bei normalen Feten nicht nachzuweisen ist. Dagegen besteht ohne Zweifel ein starkes Überwiegen in der Entwicklung der temporalen gegenüber der nasalen hinteren Bulbushälfte, was zu einer Aussackung in diesem Bereich des Auges führt. Damit befinden wir uns in Übereinstimmung mit der Ansicht von Seefelder, Sondermann und Badtke.

Es ist uns nicht gelungen, eine zahlenmäßige Beziehung zwischen dem Alter des Fetus und dem Grad dieser Aussackung zu finden. Sie ist schon bei unserem Embryo von 2 cm SSL vorhanden und findet sich auch in unserem größten Stadium (25 cm SSL) noch deutlich ausgeprägt. Hingegen ist der Bulbus der Erwachsenen temporal hinten kaum ausgebuchtet.

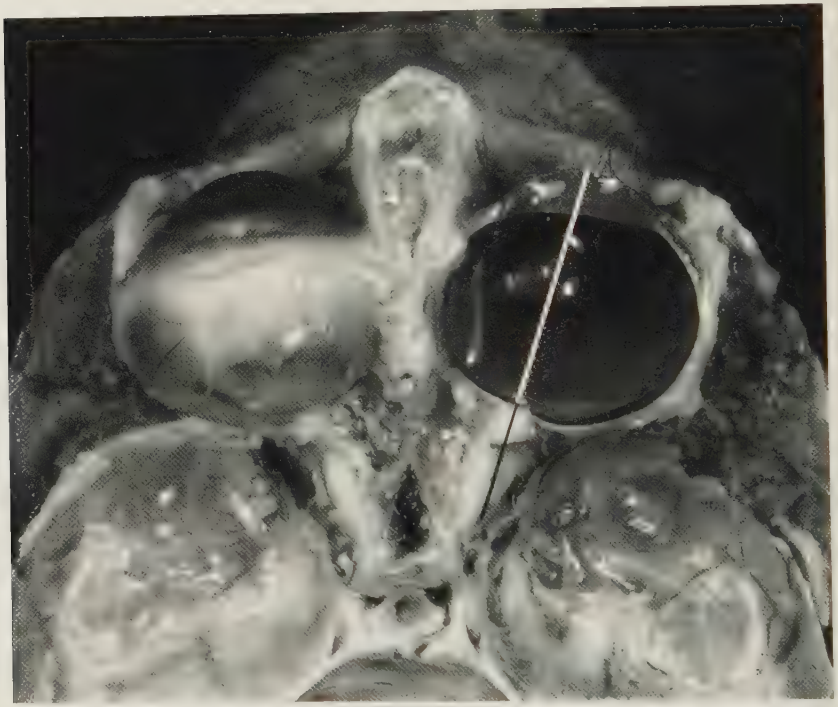


Abb. 5. Dorsale Freilegung der Bulbi bei einem erwachsenen *Macacus rhesus;* das rechte Auge ist in der Ebene des Sehnerven horizontal durchgeschnitten

Um noch einen höheren Standpunkt zu gewinnen, haben wir eine Reihe von adulten *Primaten*augen mit der gleichen Methodik untersucht. Sie zeigen auch noch im Erwachsenenstadium ein bedeutendes Überwiegen des temporalen Bulbusabschnittes und einen stark nasal eingesetzten Sehnerven (Abb. 5). Diese Verhältnisse entsprechen denen, die wir bei menschlichen Feten, nicht aber mehr bei Erwachsenen, angetroffen haben. Phylogenetisch betrachtet, weist nun das menschliche Gehirn die stärkste Ausbildung des temporalen Neocortex auf. Die mittlere Schädelgrube ist entsprechend dieser Entfaltung sehr tief ausgebildet. Hingegen besteht bei den von uns untersuchten *Primaten*arten (*Macacus rhesus, Hapale jacchus, Galago* spec.) eine geringere Temporalisation und

damit auch eine flache mittlere Schädelgrube. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß die starke Temporalisation beim Menschen eine mechanische Wirkung — durch die latero-caudale Einengung der Orbita — auf die Formgestaltung des hinteren Bulbusabschnitts ausübt. Dieser Hypothese entsprechend wäre die Aussackung am temporal-hinteren Pol des menschlichen Fetenauges als ein phylogenetisches Rudiment aufzufassen.

In der Frage der Myopiegenese glauben wir uns zu keiner Stellungnahme berechtigt.

Zusammenfassung

Es wurden 47 normale Fetenaugenpaare im Alter zwischen 2 und 8 Monaten mit der als besonders schonend bekannten Methode von Bouin fixiert, in Celloidin-Paraffin (Peterfi) eingebettet und *in situ* geschnitten und ausgemessen. Eine Protuberantia scleralis, wie sie v. Ammon im Jahre 1858 beschrieb, konnte an keinem einzigen Fetenauge gefunden werden. In allen untersuchten Fetalstadien fand sich als konstanter Befund ein Überwiegen der temporalen gegenüber der nasalen hinteren Bulbushälfte, was zu einer regelmäßigen Aussackung in diesem Bereich des Auges führt, die sich beim Erwachsenen zurückbildet. Zur Erklärung dieser Rückbildung beim menschlichen Auge werden phylogenetische Faktoren in Erwägung gezogen.

Herrn Dr. H. Löffler von der Virologischen Abteilung des Bakteriologischen Instituts der Universität Bern sind wir für die bereitwillige Überlassung des Materials sehr dankbar.

Für die technische Verarbeitung des Materials sind wir Frl. M. Kappeler und Frl. R. Wüthrich zu großem Dank verpflichtet.

Literatur

Ammon, v.: Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Arch. Ophthal. **4**, 40 (1858).

Bach-Seefelder: Atlas zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1912.

Badtke, G.: Entwicklungsmechanische Faktoren bei der Formgebung des embryonalen Augapfels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152**, 671 (1952).

Jäger, A. v.: Über die Einstellungen des dioptrischen Apparates im menschlichen Auge. Wien 1861.

Lisch, K.: Über hintere Sklerektasien. Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 55. Verslg, S. 404, 1949.

Roberto, S.: Sulla protuberanza scleroticale nell'occhio. Boll. Oculist. **15**, 699 (1936).

Schnabel, J.: Über die angeborene Disposition zum erworbenen Staphyloma posticum Scarpae. Wien. med. Wschr. **76**, Nr 227.

Sondermann, R.: Beitrag zur Myopiegenese. Klin. Mbl. **117**, 573 (1950).

— Die Bedeutung der Vererbung für die Entwicklung der Myopie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152**, 201 (1952).

Dr. P. van Laer, Universitäts-Augenklinik, Bern
Dr. G. Pilleri, Psychiatrische Universitätsklinik, Waldau-Bern

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 10—18 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. Herzau)

Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen

III. Mitteilung

Der Glaskörper

Von

J. G. H. Schmidt

Mit 3 Textabbildungen

Zu den organischen Verbindungen, die sich am Aufbau des Glaskörpers beteiligen, gehören Anteile der Glaskörperflüssigkeit und ein ausgedehntes Faserwerk.

Die Glaskörperflüssigkeit enthält in reichem Maße hochpolymere Hyaluronsäure (K. Meyer u. J. W. Palmer), die im Rinderglaskörper etwa ein Drittel der organischen Bestandteile ausmacht und im wesentlichen über das im Glaskörper vorkommende Hexosamin verfügt. Bei der Elektrophorese wandert sie vor den übrigen Proteinen (G. Blix 1940), zu denen Albumine und Globuline gehören.

Die beim Auswaschen auf dem Filter zurückbleibenden Glaskörperfäden sowie die Glaskörpermembran, die auch als Restprotein oder Vitrein bezeichnet werden, weisen wie die Gerüstsubstanzen des Hornhautparenchyms Eigenschaften der Kollagene auf. Kennzeichnend für diese Gruppe der unlöslichen Proteine ist der große Gehalt an Glycin, Prolin und Hydroxyprolin sowie die Eigenart, bei längerem Kochen in verdünnten Säuren in Lösung zu gehen bzw. beim Abkühlen zu gelatinieren. Der Aufbau ist allerdings nicht einheitlich, so daß sich morphologische (M. Baurmann, W. Schwarz, E. Schuchardt, A. Matoltsy) und chemisch-physiologische Unterschiede ergeben. So wurden die gröberen Fasern von Trypsin abgebaut, die feineren hingegen von einem Kollagenasepräparat (B. A. Bembridge u. Mitarb.).

Eingehende Untersuchungen über den Neuraminsäuregehalt des Glaskörpers sind bisher nicht veröffentlicht worden. Die wenigen vorhandenen Ergebnisse führten entweder zu einer Fehldeutung des Reaktionsausfalles oder zu dem Schluß, daß in diesem Augenabschnitt keine Neuraminsäure vorhanden ist (vgl. Diskussion). Im folgenden sollen nun die Methoden beschrieben werden, mit denen sich diese Verbindung in der Glaskörperflüssigkeit einwandfrei nachweisen läßt. Einige Ergebnisse wurden bereits an anderer Stelle in kurzer Form mitgeteilt [J. G. H. Schmidt (1), (2)].

Durchführung und Ergebnisse

1. Die Glaskörperflüssigkeit. Seit den ersten chemischen Untersuchungen des Glaskörpers galt das Interesse vornehmlich dem sog. Mucin, das 1894 von C. Th. Mörner eindeutig nachgewiesen wurde. Die widersprechenden Meinungen, die bis dahin über die Existenz dieser Substanzgruppe geäußert wurden, beruhten vor allem darauf, daß die in der Regel als Fällungsmittel verwendete Essigsäure nur eine mehr oder weniger starke Opalescenz hervorruft. Eine Fällung tritt erst nach Dialyse der Glaskörperflüssigkeit oder nach Verdünnen mit Wasser auf. Diese Erscheinung wurde erstmals von C. Th. Mörner hervorgehoben, der darüber hinaus auch Angaben über den Gehalt an Stickstoff, Schwefel und einer reduzierenden Substanz des Fällungsproduktes machte. 1934 stellten K. Meyer und J. W. Palmer aus Glaskörper eine Polysaccharidsäure dar, die aus N-acetyliertem Glucosamin und Hexuronsäure (D-Glucuronsäure) aufgebaut ist und als Hyaluronsäure bezeichnet wurde. Wird dieses Mucopolysaccharid in eiweißhaltiger Lösung, z. B. in Glaskörperflüssigkeit, durch Säurezusatz gefällt, so bilden sich beim Überschreiten des isoelektrischen Punktes der Proteine durch salzartige Bindung saure Glykoproteide, die nach G. Blix wohl immer als Kunstprodukte anzusehen sind. Zur Gruppe der Acido-Glykoproteide gehört auch das Submaxillarismucin, das in verhältnismäßig hoher Konzentration Neuraminsäure enthält (G. Blix 1936, G. Blix u. Mitarb., E. Klenk u. Mitarb. 1952, 1954). Diese Verbindung konnte inzwischen auch in der Mucoproteid-Fraktion verschiedener Säugetierhornhäute nachgewiesen werden [J. G. H. Schmidt (3)]. Durch Essigsäure kann man diese Eiweißkörper, die reich an Glucosamin sind, aus dem Parenchymfiltrat fällen.

Die angeführten Daten gaben bei den nachfolgenden Neuraminsäure-Untersuchungen Veranlassung, die Aufmerksamkeit zunächst dem Glaskörpermucin zuzuwenden. Die erste Aufgabe lag darin, die optimale Ausbeute durch *Fällungsreihen mit Essigsäure* festzustellen (Abb. 1).

Die Abstufungen wurden hauptsächlich durch Verdünnungen der Glaskörperflüssigkeit mit dest. Wasser unter Einhalten einer bestimmten Säurekonzentration und eines festgelegten Reaktionsvolumens vorgenommen. Nach einer Reaktionszeit von 15 min wurde 10 min bei 2800 g abzentrifugiert und der Überstand vorsichtig dekantiert. Die Bestimmung des Eiweißgehaltes erfolgte mit dem Biuret-Reagens, die der Glucosaminkonzentration mit kleinen Änderungen nach der Methode von H. Südhof und G. Schweer. Die Neuraminsäure wurde mit der Bialschen Reaktion (P. Böhm u. Mitarb.), die sehr empfindlich ist, jedoch auch verhältnismäßig leicht durch andere Substanzen gestört werden kann, und mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd nachgewiesen, das mit der Neuraminsäure bereits ohne Alkalivorbehandlung einen typischen Farbton bildet. Bei der Durchführung dieser sog. „direkten" Ehrlichschen Reaktion wurde die zu untersuchende Substanz in 2,5 cm^3 dest. Wasser aufgenommen, mit 0,5 cm^3 Reagens (2,0 g p-Dimethylaminobenzaldehyd; 50 cm^3

konz. HCl; 50 cm³ dest. Wasser) 15 min im Wasserbad gekocht und nach Abzentrifugieren der Überstand bei 546 mμ gegen einen entsprechend behandelten Leerwert abgelesen.

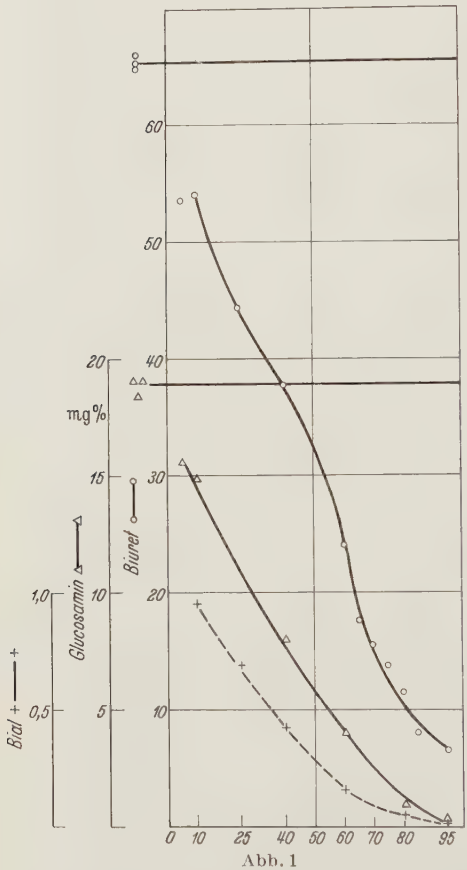


Abb. 1

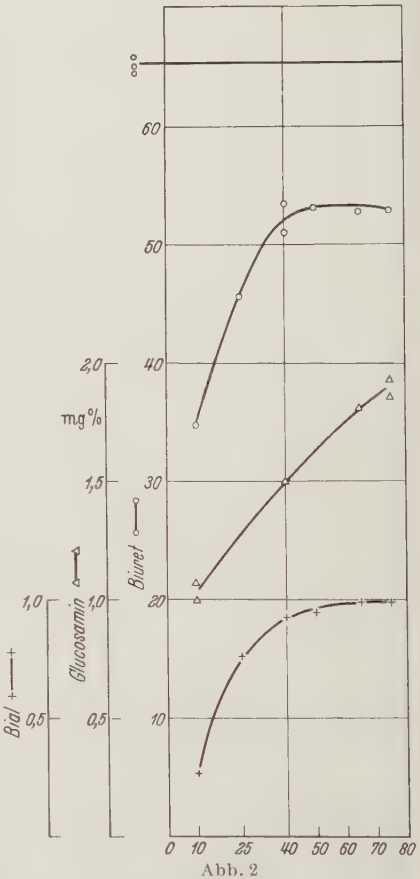


Abb. 2

Abb. 1. Fällbarkeit von Eiweißkörpern der Rinder-Glaskörperflüssigkeit durch 5 %ige Essigsäure bei verschiedenen Verdünnungen mit dest. Wasser. Ordinate: Die Werte der Biuret-Reaktion sind in mg-% Eiweiß und die der Bialschen Reaktion in mg-% Methoxy-Neuraminsäure angegeben. Die Horizontalen bezeichnen die eingesetzte Menge. Abszisse: % Glaskörperflüssigkeit im Gesamtvolumen

Abb. 2. Fällbarkeit von Eiweißkörpern der Rinder-Glaskörperflüssigkeit durch 5 %ige Trichloressigsäure bei verschiedenen Verdünnungen mit dest. Wasser. Bezeichnungen s. Abb. 1

Es zeigte sich, daß die mit dem Biuret-Reagens nachweisbare Niederschlagsmenge mit dem Grad der Verdünnung erheblich zunahm und bei einem Volumen-Anteil der Glaskörperflüssigkeit von 5% über 82% der insgesamt vorhandenen peptidhaltigen Verbindungen erreichte. Die Glucosaminwerte erfuhren ebenfalls eine wesentliche Zunahme. Unter

den genannten Bedingungen waren im Niederschlag etwa 85% des gesamten Glucosamins vorhanden. Die optimale Essigsäure-Konzentration lag in diesem Bereich bei 5%. Die Extinktionswerte der Bialschen Reaktion stiegen mit der Verdünnung ebenfalls an. An Stelle eines rotvioletten Farbtones, der für das Vorhandensein von Neuraminsäure kennzeichnend ist, machte sich allerdings zunehmend ein grünlicher Farbumschlag bemerkbar. Auch bei der Durchführung der „direkten" Ehrlichschen Reaktion wurde der beständige rote Farbton vermißt. Damit erhob sich die Frage, ob auf diesem Wege überhaupt nennenswerte Mengen der gesuchten Verbindung in den Niederschlag gelangten. Sollte dieses der Fall sein, so mußte man annehmen, daß die Farbreaktionen durch erhebliche Beimengungen anderer Substanzen überlagert wurden. Auf Grund des mehr oder minder starken Umschlags der Bialschen Reaktion in einen grünlichen Farbton mußte damit gerechnet werden, daß die relativ hohen Extinktionswerte hauptsächlich auf Kohlenhydrate zurückzuführen sind.

Um die hohe Ausfällung von Mucopolysaccharidsäuren zu reduzieren, wurden in analoger Weise *Untersuchungen mit Trichloressigsäure* durchgeführt, deren Ergebnisse in Abb. 2 wiedergegeben sind. Die Fällungsprofile unterschieden sich wesentlich von denen, die mit Essigsäure erhalten wurden. Der fällbare Eiweißanteil stieg mit der Glaskörperkonzentration im Gesamtvolumen und erreichte 73—81% der insgesamt vorhandenen peptidhaltigen Verbindungen bzw. etwa 94% von diesen, wenn man nur den nichtdialysierbaren Anteil berücksichtigt. Im Niederschlag erschien nur ein Zehntel der eingesetzten Glucosaminmenge wieder. Mit dem Bialschen Reagens entstand unter diesen Bedingungen ein ausgeprägt rot-violetter Farbton, während sich mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd eine beständige rote Farbe bildete. Die höchsten Neuraminsäurewerte wurden erhalten, wenn man der Glaskörperflüssigkeit ein Drittel ihres Volumens an 20%iger Trichloressigsäure zusetzte. Durch Vakuumeinengung konnte der Neuraminsäuregehalt des Niederschlages nicht weiter gesteigert werden.

Der *Temperatureinfluß* ist für den Fällungsgrad der einzelnen Substanzgruppen entscheidend. Wie aus der Abb. 3 hervorgeht, lagen die Neuraminsäurewerte bei 0°C weitaus am höchsten, um bei Fällungstemperaturen über +10°C rapide abzufallen. Zwischen +50° und +70° zeigte sich dann ein nochmaliger Anstieg, dem darüber hinaus bei ziemlich konstantem Eiweißgehalt wieder ein Abfall der Neuraminsäurekonzentration folgte. Die in den ersten Abbildungen wiedergegebenen Versuchsreihen wurden im Eisschrank zwischen +1° und +4° durchgeführt.

Die *Reaktionszeit* hatte keinen wesentlichen Einfluß auf den Fällungsgrad der neuraminsäurehaltigen Verbindungen. Auch nach 10stündiger

Einwirkung von Trichloressigsäure in einer Konzentration von 5% im Gesamtvolumen bei −2°C hatte die Ausbeute nur geringfügig zugenommen. Es ergaben sich folgende Werte: Nach 2 min (bis zum Beginn des Abzentrifugierens) enthielt der Niederschlag 1,000 mg-%, nach 15 min 1,013 mg-%, nach 3 Std 1,027 mg-% und nach 10 Std 1,067 mg-% Neuraminsäure. Auch der Eiweiß- und Glucosaminniederschlag erfuhr mit zunehmender Fällungszeit keine nennenswerte Steigerung.

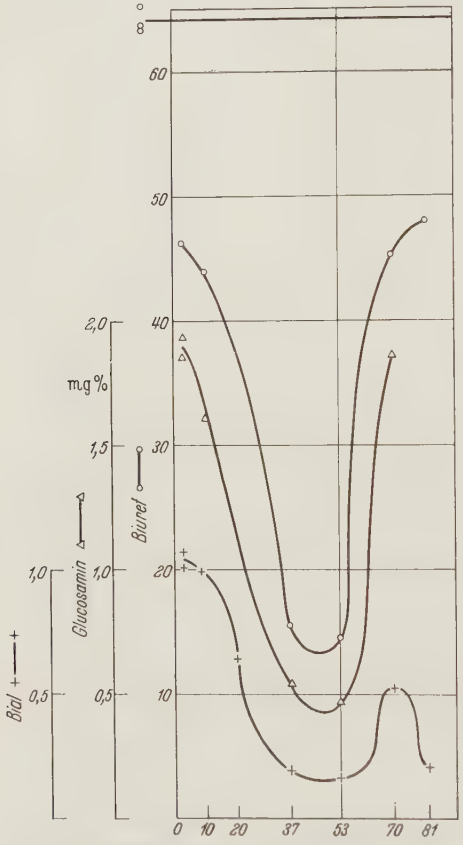


Abb. 3. Fällbarkeit von Eiweißkörpern der Rinder-Glaskörperflüssigkeit (7,5 cm³) bei verschiedenen Temperaturen durch Trichloressigsäure (2,5 cm³; 20%ig). Ordinate: Bezeichnungen s. Abb. 1. Abszisse: Temperaturen in Celsius-Graden

Zur Sicherung wurden die Farbkomplexe, die mit dem Bialschen Orcin-Reagens und dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd erhalten wurden, zwischen 300 mμ und 1000 mμ *spektralphotometrisch* ausgewertet. Die Absorptionsspektren entsprachen denen des Rinderserums, aus dem die Neuraminsäure als Methylglykosid isoliert werden konnte [J. G. H. Schmidt (2)]. Als weiterer Weg des qualitativen Nachweises wurde wie bei den Untersuchungen der Hornhautabschnitte und des Kammerwassers die *Abspaltung der Neuraminsäure* durch Säureeinwirkung mit anschließender *Chromatographie* durchgeführt. Zur Verwendung kam die mit Trichloressigsäure fällbare Fraktion der Rinderglaskörperflüssigkeit, die ausgiebig gegen dest. Wasser dialysiert und dann mit Methanol getrocknet wurde. Die Durchführung der salzsauren Methanolyse wurde bereits in der I. Mitteilung ausführlich besprochen. Bei aufsteigender Papierchromatographie der Spaltprodukte mit einem Gemisch von Butanol, Eisessig und Wasser im Verhältnis 8:2:2 zeigte sich in Höhe des R_f 3,5 eine scharfe und deutliche Zone, die sich mit dem Bialschen Reagens typisch anfärbte. Eine weitere, allerdings ent-

schieden schwächer hervortretende Zone war bei einem R_f von 8,5 zu erkennen. Ein entsprechendes Chromatogramm wurde bei der Untersuchung des Rinderserums erhalten.

Die typischen Farbreaktionen der innerhalb von 5 min nach Tötung der Rinder dem Glaskörperzentrum entnommenen Flüssigkeit gaben einen Anhalt dafür, daß die nachgewiesene Neuraminsäure nicht ein Bestandteil des Blutes oder Kammerwassers war.

Durch *Elution* der durch Trichloressigsäure erhaltenen Niederschläge und der gefriergetrockneten Bestandteile der Glaskörperflüssigkeit mit Aceton, Äther und einem Chloroform-Methanol-Gemisch (1:3) ließen sich keine bialpositiven Verbindungen entfernen. Auffallend war allerdings, daß der Extinktionswert des mit beiden Reagentien untersuchten Bodensatzes nach den Extraktionen etwas abnahm, ohne daß die Überstände die typischen Farbreaktionen zeigten. Diesen Ergebnissen nach muß man damit rechnen, daß die erhaltenen Extinktionswerte der unbehandelten Niederschläge nicht ausschließlich durch die Neuraminsäure hervorgerufen wurden.

Auch in der Glaskörperflüssigkeit des *Menschen*, des *Pferdes* und des *Schweines* konnte die Neuraminsäure mit den genannten Reagentien nachgewiesen werden. Die spektralphotometrische Auswertung führte zu dem gleichen Ergebnis wie bei der Rinder-Glaskörperflüssigkeit.

2. Das Restprotein. Zur Gewinnung der Fäden und Membranen wurde innerhalb von 4 Std nach Tötung der Rinder der Glaskörper den im Kühlschrank aufbewahrten Augen entnommen und von anhaftenden Teilen des Ciliarkörpers befreit. Nach Abfiltrieren der Glaskörperflüssigkeit folgte die Auswaschung mit dest. Wasser in 8—10maliger Wiederholung. Es wurde der gesamte Filterrückstand verwendet ohne Berücksichtigung der Frage, in welchem Maße postmortale Einwirkungen an der Bildung der Glaskörperstrukturen beteiligt sind (vgl. A. A. Rossi).

Das Restprotein von jeweils 50 cm^3 Glaskörper wurde auf 2,5 cm^3 bzw. 1,0 cm^3 mit dest. Wasser aufgefüllt und den *Farbreaktionen* unterworfen. Die Untersuchung mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd fiel völlig negativ aus. Die Bialsche Reaktion zeigte bei einigen Proben Extinktionswerte bis 0,1, doch fehlte stets der charakteristische Farbton.

Bei der *salzsauren Methanolyse* des gefriergetrockneten Restproteins von 1 Liter Glaskörper mit anschließender Chromatographie war auf dem Papier keine charakteristische Zone zu erkennen.

Die *Elution* des gesamten, gefriergetrockneten Glaskörpers mit den angegebenen organischen Lösungsmitteln führte ebenfalls zu keinem positiven Resultat.

Diskussion

Die Ergebnisse der beschriebenen Farbreaktionen und der papierchromatographischen Untersuchungen dürfen als Beweis dafür angesehen werden, daß die Glaskörperflüssigkeit Neuraminsäure enthält. Sie findet sich im Trichloressigsäure-Niederschlag. Die Fällbarkeit mit Trichloressigsäure ist sehr temperaturabhängig und im Bereich von 0^0 bis $+5^0$C optimal. Unter diesen Bedingungen enthält das Zentrifugat lediglich 10% des im Glaskörper vorhandenen Glucosamins.

Bei Verwendung der Essigsäure als Fällungsmittel läßt der Niederschlag die typischen Farbreaktionen vermissen. Hingegen enthält er in reichem Maße glucosaminhaltige Verbindungen, deren Ausbeute sehr vom Verdünnungsgrad der Glaskörperflüssigkeit mit dest. Wasser abhängig ist. Bei einer Glaskörperkonzentration von 5% finden sich über 85% des gesamten Glucosamins in der fällbaren Fraktion. Demnach kann sich die Neuraminsäure nicht in fester Verbindung mit der Hyaluronsäure befinden. Nach den Fällungs- und Elutionsversuchen zu urteilen, ist sie Bestandteil von Proteinen.

Die vorstehenden Ergebnisse machen es verständlich, daß G. Blix (1936) bei Untersuchungen des von ihm aus Rinderglaskörper hergestellten Mucin-Präparates mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd ohne Alkalivorbehandlung kein positives Resultat erhielt. Wenige Jahre später berichtete M. Suzuki (2), daß der Blix-Test — womit sicherlich die „direkte" Ehrlichsche Reaktion gemeint ist — bei dem von ihm aus Rinderglaskörper erhaltenen Mucin deutlich positiv ausfiel. Diese Reaktion wurde wie beim Corneamucoid (1) irrtümlicherweise als Indicator für Aminozucker angesehen. Obwohl G. Blix den präparativen Arbeitsgang nicht erwähnte, wird dieser — seinen übrigen Veröffentlichungen nach zu urteilen — von dem des japanischen Autors erheblich abgewichen sein, wodurch wohl die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären sind. In einer kürzlich herausgegebenen Mitteilung erwähnte P. Böhm, daß der Glaskörper des Meerschweinchens und der Ratte mit dem Bialschen Reagens keine typische, sondern nur eine uncharakteristische grüne Farbe ergab. An gleicher Stelle wurde allerdings erklärt, daß der Neuraminsäuregehalt der einzelnen Organe nicht ohne weiteres mit dem Bialschen Reagens bestimmt werden kann.

Inzwischen war es möglich, die Ergebnisse der qualitativen Untersuchungen mit Hilfe des „receptor destroying enzyme" (RDE) der Choleravibrionen zu bestätigen [J. G. H. Schmidt (6)]. Dieses Ferment, das unter bestimmten Voraussetzungen die Glykosidbindung der Neuraminsäure löst (R. Kuhn u. R. Brossmer, A. Gottschalk), ist in der Lage, von den Proteiden der Glaskörperflüssigkeit die Neuraminsäure in dialysierbarer Form abzuspalten. Die Untersuchungen des Glaskörper-

kernes und der hohe Neuraminsäure-Protein-Quotient [J. G. H. Schmidt (5)] zeigen überdies, daß die nachgewiesene Neuraminsäure nicht aus Blut- oder Kammerwasser-Beimengungen stammen kann.

Zusammenfassung

Mit Hilfe von Farbreaktionen und papierchromatographischen Untersuchungen nach salzsaurer Methanolyse wird in der Glaskörperflüssigkeit des Rindes Neuraminsäure nachgewiesen. Sie ist nicht an die Hyaluronsäure gebunden, sondern offensichtlich ein Bestandteil bestimmter Eiweißkörper. Die neuraminsäurehaltigen Verbindungen lassen sich mit Trichloressigsäure bei Temperaturen zwischen 0^0 und $+10^0$C in reichem Maße ausfällen. Auch die Glaskörperflüssigkeit von Mensch, Pferd und Schwein zeigt unter diesen Bedingungen die Farbreaktionen in typischer Weise.

In den Glaskörperfäden konnte die Neuraminsäure mit den angeführten Methoden nicht nachgewiesen werden.

Ich danke Fräulein Christa Otto für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Literatur

Baurmann, H.: Untersuchungen über die Struktur des Glaskörpers bei Säugetieren. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **111**, 352 (1923).

Bembridge, B. A., G. N. C. Crawford and A. Pirie: Phase-contrast microscopy of the animal Vitreous body. Brit. J. Ophthal. **36**, 131 (1952).

Blix, G.: Über die Kohlenhydratgruppen des Submaxillarismucins. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **240**, 43 (1936).

— Studies in glycoproteins. Acta physiol. scand. **1**, 29 (1940/41).

— L. Svennerholm and I. Werner: The isolation of chondrosamine from gangliosides and from submaxillary mucin. Acta chem. scand. **6**, 358 (1952).

Böhm, P.: Die Neuraminsäure. I. Mitteilung: Biologie und Chemie der Neuraminsäure. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **19**, 129 (1959).

— St. Dauber u. L. Baumeister: Über Neuraminsäure, ihr Vorkommen und ihre Bestimmung im Serum. Klin. Wschr. **32**, 289 (1954).

Gottschalk, A.: Neuraminidase: The specific enzyme of influenza virus and Vibrio cholerae. Biochim. biophys. Acta **23**, 645 (1957).

Klenk, E., u. H. Faillard: Zur Kenntnis der Kohlenhydratgruppen der Mucoproteide. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **298**, 230 (1954).

—, u. K. Lauenstein: Zur Kenntnis der Kohlenhydratgruppen des Submaxillarismucins und Harnmucoproteids. Die Isolierung von Neuraminsäure als Spaltprodukt. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **291**, 147 (1952).

Kuhn, R., u. R. Brossmer: Über 0-Acetyl-lactaminsäure-lactose aus Kuh-Colostrum und ihre Spaltbarkeit durch Influenza-Virus. Chem. Ber. **89**, 2013 (1956).

Matoltsy, A. G., J. Gross and A. Grignolo: A study of the fibrous components of the Vitreous body of the electron microscope. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **76**, 857 (1951).

Meyer, K., and J. W. Palmer: The polysaccharide of the Vitreous humor. J. biol. Chem. **107**, 629 (1934).

Mörner, C. Th.: Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. III. Mitt. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **18**, 233 (1894).

Rossi, A. A.: Structure of the Vitreous body. Observations by means of the phase-contrast microscope. Brit. J. Ophthal. **37**, 343 (1953).

Schmidt, J. G. H.: (1) Über das Vorkommen von Neuraminsäure in verschiedenen Augenabschnitten des Rindes. Ophthalmologica (Basel) **138**, 314 (1959).

— (2) Über die klinische Bedeutung der Neuraminsäure und ihr Vorkommen in verschiedenen Augenabschnitten. Bericht über die 62. Zusammenkunft der Dtsch. Ophthalmolog. Ges. in Heidelberg 1959.

— (3) Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. I. Mitt. Die Hornhaut. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 34 (1960).

— (4) Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. II. Mitt. Das Kammerwasser. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 48 (1960).

— (5) Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. IV. Mitt. Quantitative Untersuchungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

— (6) Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. V. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (in Vorbereitung).

Schuchardt, E., u. M. Knoch: Elektronenmikroskopische Befunde am Glaskörper des Auges. Naturwissenschaften **37**, 426 (1950).

Schwarz, W., u. E. Schuchardt: Die Struktur des frischen Glaskörpers. Z. Zellforsch. **35**, 293 (1950).

Südhof, H., u. G. Schweer: Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. I. Mitt. Die Glucosaminbestimmung im Rinderglaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 427 (1955).

Suzuki, M.: Biochemical studies on carbohydrates. (1) L. Prosthetic group of corneamucoid. J. Biochem. (Tokyo) **30**, 186 (1939).

— (2) LI. Carbohydrate grouping of the mucin from the Vitreous humor. J. Biochem. (Tokyo) **30**, 193 (1939).

Dr. Joachim Schmidt, Universitäts-Augenklinik, Mainz, Langenbeckstr. 1

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 19—24 (1961)

Aus der Univ.-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Untersuchungen über den Aneuringehalt in Augenlinsen*

Von

W. Paulus

Mit 3 Textabbildungen

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über das Stoffwechselgeschehen in der Augenlinse, insbesondere im Hinblick auf Unterschiede des Stoffwechselablaufs bei alten und jungen Linsen, interessierte uns auch der Aneuringehalt der Linse. Es ist bekannt, daß der Linsenstoffwechsel mit dem Altern der Linse nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Änderungen erfährt. Man beobachtet, daß die Abnahme der Intensität des Stoffwechsels mit dem Altern einhergeht mit dem Nachlassen bestimmter Fermentaktivitäten. Die Bedeutung des Aneurins für den Kohlehydratstoffwechsel liegt in der Beteiligung seines Pyrophosphates als Coferment einmal bei der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure, die einleitende Reaktion des Citronensäurecyclus, zum anderen bei der im Laufe des Citronensäurecyclus stattfindenden Decarboxylierung der α-Ketoglutarsäure.

Das Vorkommen von Aneurin in der Linse untersuchte zuerst (1938) Fischer[3,4]. Im Rahmen von Untersuchungen über den Stoffwechsel normaler und kataraktöser Linsen bestimmte Ferrante[2] später ebenfalls den Aneuringehalt. Beide Autoren wandten zum quantitativen Nachweis des Aneurins die Thiochrommethode von Jansen[6] an. Fischer fand für die Rinderlinse etwa $1 \cdot 10^{-3}\,\gamma$ B_1; in anderen Versuchen ermittelte Fischer den Gehalt der Rinderlinse an Aneurinpyrophosphat, dem Coferment der Carboxylase, und gibt einen Betrag von $1 \cdot 10^{-3}\,\gamma$ Aneurinpyrophosphat pro Linse an. Ferrante fand für normale Kaninchenlinsen 0,15—0,30 γ B_1 pro Gramm frisches Gewebe. Den Aneuringehalt von Kaninchenlinsen bei der experimentellen Naphthalinkatarakt untersuchte Grandi[5]. Nach seinen Angaben betrug der B_1-Gehalt bei beginnender Trübung 0,2 γ/g und bei ausgereifter Katarakt 0,0023 γ/g.

Die beträchtlichen Unterschiede in den Ergebnissen von Fischer und Ferrante bzw. Grandi dürften nicht auf die verschiedenen Tierarten, sondern möglicherweise auf die unterschiedlichen Versuchsbedingungen zurückzuführen sein. Fischer arbeitete bereits vor Zugabe von Kaliumferricyanid zum enteiweißten Linsenextrakt zur

* Für die wertvollen Ratschläge, mit denen Herr Priv.-Doz. Dr. O. Kleifeld und Herr Dr. O. Hockwin diese Arbeit unterstützten, sei an dieser Stelle gedankt.

Oxydation des Aneurins zum fluorescierenden Thiochrom im *alkalischen* Milieu, während Ferrante bis zur Oxydation im *sauren* Milieu arbeitete. In saurer Lösung ist das Aneurin selbst bei Erwärmen beständig. Dagegen nimmt eine wäßrige alkalische Lösung des Aneurins sofort eine gelbe Farbe an, die nach einigen Minuten wieder verschwindet (Halbwertszeit < 1 min). Hierbei wandelt sich nach Beobachtungen von Maier[7] die neutrale Form des Aneurins mit zwei unterscheidbaren Dissoziationsschritten unter Verlust von zwei Protonen in eine gelbe Thiolform um, die sogleich in eine farblose Thiolform überführt wird; diese Umwandlung bedingt eine Verschiebung des Maximums der UV-Absorption zu kleineren Wellenlängen hin (siehe Abb. 1).

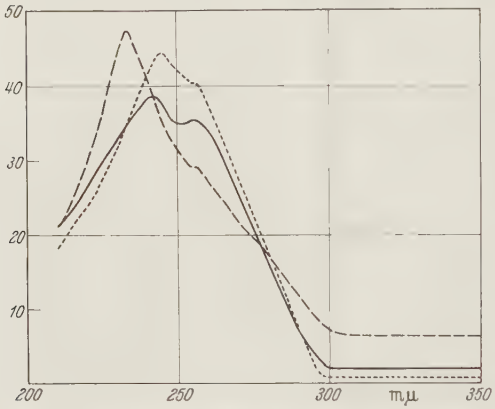


Abb. 1. UV-Absorptionsspektrum des Aneurinhydrochlorids (10,4 γ/ml) in: ——— 0,1 n NaOH; —— H_2O; - - - - 0,1 n HCl. (Aufgenommen mit Beckman DK I)

Dieses Thiol, das sich nach kurzem Stehen einer wäßrig-alkalischen B_1-Lösung bildet, läßt sich nicht mehr durch Kaliumferricyanid zu Thiochrom oxydieren; statt dessen bildet sich Aneurindisulfid. Diese Umwandlung des Aneurins im alkalischen Milieu wurde von Fischer nicht berücksichtigt.

Zur Überprüfung der sich widersprechenden Angaben von Fischer und Ferrante und um festzustellen, ob ein Unterschied im Aneuringehalt von Linsen verschiedener Tierarten oder von jungen und alten Tieren besteht, wurde der B_1-Gehalt in Rinder- und Kälberlinsen, in Schweinelinsen, sowie in Linsen ausgewachsener Kaninchen nach der Thiochrommethode mittels Fluorescenzanalyse unter Verwendung eines Beckmanspektrophotometer DK II und eines Photometers „Eppendorf" bestimmt. Von den zahlreichen Bestimmungsmethoden wurde diese ausgewählt und zu einer empfindlichen Mikromethode ausgearbeitet, weil sie einmal nicht mit jenem Mangel an Spezifität behaftet ist, wie z. B. mikrobiologische Methoden, da ja nicht nur Aneurin, seine Phosphate oder seine Pyrimidinhälfte, sondern auch Nicotinsäure, Pantothensäure, β-Alanin und andere Substanzen das Wachstum von Mikroorganismen stimulieren; zum anderen, weil sie keine technischen Schwierigkeiten in der Ausführung aufweist wie etwa die manometrische Methode.

Zur Bestimmung des B_1-Gehaltes wurden frisch präparierte Linsen in kristallinem $(NH_4)_2SO_4$ und etwas Quarzsand zerrieben. Das Eiweiß

wurde mit Trichloressigsäure vollständig ausgefällt. In den klaren Extrakten wurde das Aneurin mit frisch bereiteter alkalischer Kaliumferricyanidlösung oxydiert und anschließend überschüssiges Kaliumferricyanid mittels Zugabe einer H_2O_2-enthaltenden NaH_2PO_4-Lösung zerstört[1], da nach JANSEN[6] das Thiochrom gegenüber zu großen Dosen Kaliumferricyanid nicht beständig ist. Eine Blindprobe wurde nur mit äquivalenten Mengen NaOH- und NaH_2PO_4-Lösung versetzt. Nach Extraktion der alkalischen Extrakte mit fluorescenzfreiem Isobutanol wurde die abgetrennte Isobutanolschicht der Fluorescenzanalyse unterworfen.

Am Beckmanspektrophotometer ließ sich das Fluorescenzspektrum des Thiochroms (s. Abb. 2) noch in Lösungen einer Konzentration von 0,01 γ/ml (bezogen auf B_1) reproduzierbar aufnehmen.

Das Fluorescenzspektrum der Linsenextrakte zeigte gegenüber den Standardlösungen eine Verschiebung des Fluorescenzmaximums um 10—15 mμ nach kleineren Wellenlängen hin. Da derselbe Effekt auch dann auftrat, wenn man den Linsenextrakten vor der Oxydation Aneurin zusetzte, ist diese Verschiebung des Maximums nicht der Abwesenheit von Thiochrom zuzuschreiben, sondern man wird sie auf den Salzgehalt, die Alkalität der Lösungen und auf die Gegenwart anderer Substanzen zurückführen können. Um Fehler auszuschließen, die von der Gegenwart anderer fluorescierender Substanzen herrühren könnten, wurde die Spezifität der Methode dadurch erhöht, daß man das in den Lösungen befindliche Thiochrom durch Bestrahlung mit UV-Licht zerstörte[1] und die Proben erneut der Messung unterwarf; in gleicher Weise wurde mit der Blindprobe und der Standardlösung verfahren. Nach einer im experimentellen Teil angegebenen Formel wurde dann der Aneuringehalt unter Berücksichtigung der erhaltenen Differenzen errechnet.

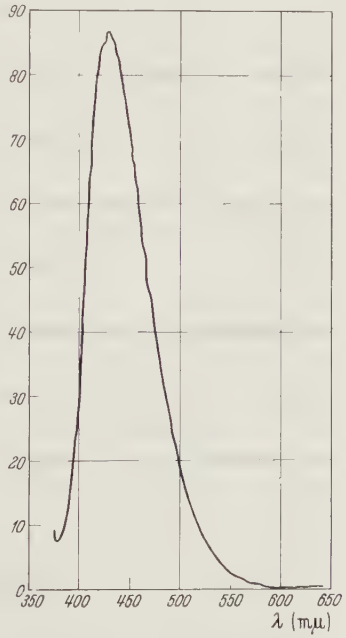


Abb. 2. Fluorescenzspektrum von Thiochrom in Isobutanol (gewonnen durch Oxydation von reinem Aneurin), aufgenommen am Beckmanspektrophotometer DK II)

Die prozentuale Abnahme der Fluorescenz eines Zellextraktes wurde in einem Diagramm gegen die Bestrahlungsdauer aufgetragen. Es zeigte sich, daß die so erhaltene Kurve annähernd gleich verläuft mit einer, die man erhält, wenn man aus reinem Aneurin hergestelltes

Thiochrom unter denselben Bedingungen bestrahlte. Aus der Halbwertszeit der Thiochromzerstörung im Linsenextrakt bei Bestrahlung wurde eine theoretische Kurve konstruiert; sie deckt sich ebenfalls annähernd mit den experimentellen Kurven (s. Abb. 3).

Nachdem die Spezifität der Methode so gesichert worden war, konnte die Fluorescenzanalyse noch weniger kompliziert in analoger Weise auch mit dem durch einen Fluorometerzusatz erweiterten Photometer „Eppendorf" ausgeführt werden. Durch die Verwendung eines Photomultipliers (Sekundärelektronenvervielfacher) in Verbindung mit der Verstärkereinrichtung des Photometers wurde eine Empfindlichkeit der Meßanordnung erzielt, die es ebenfalls gestattete, noch 0,01 γ Thiochrom je 1 ml (bezogen auf B_1) zu bestimmen. Außerdem genügen bei der großen Empfindlichkeit der Empfangsanordnung verhältnismäßig kleine Energien an eingestrahltem Primärlicht, was sich besonders günstig bei der Untersuchung eines so photolabilen Stoffes wie das Thiochrom auswirkte. Die monochromatische Anregung erfolgte unter Verwendung eines Primärfilters (Hg 366 mμ); das dabei unter einem Winkel von 45° zur Einfallsrichtung des Primärlichtes in der senkrechten Ebene zurückfallende Fluorescenzlicht wird vom Photomultiplier empfangen. Im Strahlengang des Sekundärlichtes befand sich zwischen Cuvette und Photomultiplier ein Filter (Sekundärfilter, Durchlaßbereich 400 bis 3000 mμ), das gestreutes oder reflektiertes Primärlicht vom Multiplier fernhielt. Um festzustellen, wie groß die Verluste an Aneurin bei der Aufarbeitung sind (Adsorption des B_1 an das Linseneiweiß), wurden bei jedem Versuchsansatz zwei Linsenhomogenate mit bekannten B_1-Mengen versetzt und die Ausbeute an B_1 bestimmt.

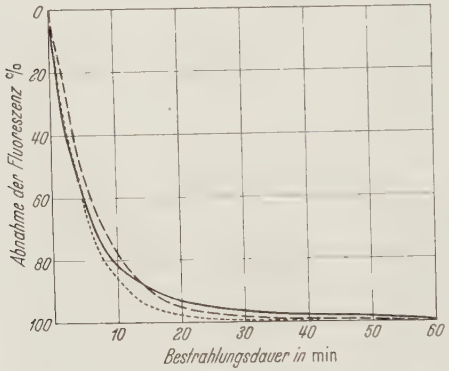


Abb. 3. Zerstörung des Thiochroms bei Bestrahlung mit UV-Licht. — — — Aneurin; —— Zellextrakt; - - - - - ber. Kurve

Bedingung für die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der hier beschriebenen Bestimmungsmethode ist eine größtmögliche Reinheit der verwendeten Reagentien.

Methodik

1. Herstellung der Extrakte. Das Präparieren der Linsen aus den Augen der Tiere erfolgt bei den Rindern, Kälbern und Schweinen etwa 2 Std, bei den Kaninchen unmittelbar nach Tötung der Tiere. Je zwei gewogene Linsen werden in einem Mörser mit einer Mischung von etwa 3 g $(NH_4)_2SO_4$ und etwas Quarzsand zerrieben,

bis man eine cremeartige, weiße Masse erhält. Nach Zugabe von 0,5 ml 10%iger Trichloressigsäure pro Gramm Linsengewebe setzt man das Zerreiben noch kurze Zeit fort und überführt dann das Homogenat in ein Zentrifugenrohr. Nachgespült wird einmal mit 1 ml 10%iger Trichloressigsäure und dreimal mit wenig Wasser. Bei 15000 U/min (g ~ 20000) wird 15 min bei 0° C zentrifugiert. Den Rückstand wäscht man mit wenig Wasser gründlich aus und zentrifugiert erneut. Die vereinigten Extrakte werden mit 0,25 ml 10%iger Trichloressigsäure pro Gramm Linsengewebe versetzt und erneut ausfallendes Eiweiß nach 15 min zentrifugiert.

2. Oxydation des Aneurins. Oxydationslösung: 10 ml 7,5 m (30%ige) NaOH + 0,65 ml 0,059 m (2%ige) Kaliumferricyanidlösung.

Reduktionslösung: 10 ml 5,5 m NaH_2PO_4-Lösung + 0,01 ml 30%iges H_2O_2.

Alle verwendeten Lösungen werden mit bidestilliertem H_2O und p.a. Reagentien hergestellt und auf Fluorescenzfreiheit geprüft.

Zu den klaren Extrakten gibt man je 1 ml der frisch bereiteten Oxydationslösung (nicht älter als 1 Std) und nach kurzem Durchmischen (15 sec) zur Zerstörung des überschüssigen Kaliumferricyanids je 1 ml der Reduktionslösung. Die Blindproben werden mit je 1 ml 7,5 m NaOH- und 1 ml 5,5 m NaH_2PO_4-Lösung versetzt. Manchmal erneut voluminös ausflockende geringe Eiweißmengen werden zentrifugiert. Mit 5 ml Isobutanol werden die klaren Lösungen extrahiert (30 sec). Die Schichtentrennung erfolgt mittels Zentrifugieren (5 min). Bei jedem Versuchsansatz werden zwei Linsen als Blindprobe verwendet; ein oder zwei Linsenhomogenate werden mit 0,5 γ B_1 versetzt, um bei der Berechnung auf 100% Ausbeute extrapolieren zu können. Außerdem bereitet man sich jeweils eine Standardlösung.

3. Fluorescenzanalyse. Am Photometer „Eppendorf" werden die Fluorescenzen der sorgfältig abpipettierten Isobutanolphasen unter folgenden Bedingungen gemessen: Monochromatische Anregung mit der Linie 366 mμ (Primärfilter). Durchlaßbereich des Sekundärfilters: 400—3000 mμ. Mit Hilfe eines blaues Fluorescenzlicht abgebenden Glasstandards wird die Empfindlichkeit der Verstärkereinrichtung auf einen konstanten Wert eingestellt (20 Skalenteile auf der Durchlässigkeitsskala bei normaler Verstärkung und Empfindlichkeit 1). Nach der Messung werden die in verschlossenen Quarzcuvetten befindlichen Proben 30 min mit UV-Licht bestrahlt; dazu bringt man sie in einen Abstand von 7 cm vor eine UV-Lampe (257 mμ) und sorgt mittels eines Föhns für Kühlung der Cuvetten während der Bestrahlung. Nun erfolgt eine erneute Messung der Fluorescenz. Mit der Blindprobe und der Standardlösung verfährt man in gleicher Weise. Den Aneuringehalt der Proben berechnet man wie folgt:

$P_1—P_2 = A$ = Fluorescenzabnahme im Linsenextrakt während der Bestrahlung
$S_1—S_2 = B$ = Fluorescenzabnahme des Standards während der Bestrahlung
$Bl_1—Bl_2 = C$ = Fluorescenzabnahme der Blindprobe während der Bestrahlung.

$$\frac{\gamma\ B_1 \text{ im Standard}}{\text{g Gewebe}} \cdot \frac{A-C}{B-C} = \gamma\ B_1/\text{g frisches Linsengewebe.}$$

Ergebnisse und Diskussion

Auf diese Weise wurden die in der Tabelle angegebenen Durchschnittswerte erhalten.

Das Vitamin B_1, das als Bestandteil von Enzymen, die den Citronensäurecyclus einleitende Reaktion katalysieren und auch für den Ablauf des Cyclus verantwortlich sind, ist in der Kälber- und Rinderlinse in gleicher Menge (bezogen auf 1 g frisches Gewebe) vorhanden. An den

Ursachen, die die Atmung der alten Linse herabsetzen, ist also ein Aneurinmangel nicht beteiligt.

Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, daß die Linsen der verschiedenen Tierarten keine signifikanten Unterschiede im B_1-Gehalt aufweisen. Für die Kaninchenlinse wurden die gleichen Werte gefunden, wie sie in der Literatur angegeben sind. Dagegen weichen die Werte für die Rinderlinse — wohl aus den oben erörterten Gründen — beträchtlich von den von Fischer ermittelten ab.

Tabelle. *Durchschnittlicher Aneuringehalt von Linsen verschiedener Tierarten, sowie alter und junger Tiere:*

Fehlerberechnung: $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma \Delta^2}{n\,(n-1)}}$

Tierart	Zahl der Bestimmungen	Durchschnittliches Linsengewicht in g	γ B_1/g frisches Gewebe
Rinder . . .	17	2,20	$0{,}20 \pm 0{,}04$
Kälber . . .	6	1,00	$0{,}21 \pm 0{,}03$
Schweine .	6	0,46	$0{,}14 \pm 0{,}02$
Kaninchen .	6	0,49	$0{,}17 \pm 0{,}03$

Zusammenfassung

Es wird eine zur quantitativen Aneurinbestimmung in Augenlinsen ausgearbeitete fluorometrische Analysenmethode beschrieben und gezeigt, daß die Methode spezifisch und reproduzierbar verwendet werden kann.

Es besteht weder bei den hier untersuchten verschiedenen Tierarten noch bei alten und jungen Augenlinsen (Rinder, Kälber) ein mit der hier angewandten Methode erfaßbarer wesentlicher Unterschied im B_1-Gehalt von frischem Linsengewebe. Die Analysenwerte widerlegen die Angaben von Fischer über den Aneuringehalt in Rinderlinsen, zeigen aber gute Übereinstimmung mit den Angaben von Ferrante und Grandi, die diese über Kaninchenlinsen machten.

Literatur

[1] Burch, H. B., O. A. Bessey, R. H. Love and O. H. Lowry: The determination of thiamine and thiamine phosphates in small quantities of blood and blood cells. J. biol. Chem. **198**, 477 (1952).

[2] Ferrante, A.: Sul ricambio della lente normale e catarattosa. Ricerche sul contenuto di vitamina B_1 nel cristallino normale di coniglio. Ann. Ottal. **68**, 453 (1940).

[3] Fischer, F. P.: Sur la présence de vitamine B_1 dans le kristallin et sa signification. Arch. Ophthal. (Paris) **2**, 108 (1938).

[4] Fischer, F. P.: Über das Aneurin (Vitamin B_1) der Linse. Ophthalmologica (Basel) **96**, 219 (1939).

[5] Grandi, G.: Sul ricambio della lente normale e catarattosa. Ricerche sul contenuto di vitamina B_1 nella cataratta sperimentale naftalinica. Boll. Oculist. **19**, 535 (1940).

[6] Jansen, B. C. P.: A chemical determination of aneurin (B_1) by the thiochrome reaction. Rec. Trav. chim. Pays-Bas **55**, 1046 (1936).

[7] Maier, G. D., and D. E. Metzler: Structures of thiamine in basic solution. J. Amer. chem. Soc. **79**, 4386 (1957).

Dr. W. Paulus, Universitäts-Augenklinik, Bonn a. Rh., Venusberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 25—62 (1961)

Aus der II. Augenklinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. J. Böck) und dem Histologisch-Embryologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pischinger)

Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita

I. Mitteilung

Das Cylindrom*

Von

J. Böck und F. Feyrter

Mit 20 Textabbildungen

Einleitung

Das Cylindrom, der Gegenstand vorliegenden Aufsatzes, stellt nur *eine* Type des sog. Mischtumors dar. Wir haben bereits andernorts[7,29,30] betont, daß wir im ganzen 3 Erscheinungsformen dieser Geschwulstart unterscheiden, nämlich 1. das tubulär-solide und solide Adenom, 2. den vulgären sog. Mischtumor, und eben 3. das Cylindrom.

Das tubulär-solide und solide Adenom ist die Grundform. Sie besteht aus tubulär-soliden und soliden epithelialen Formationen von plexiformem bis retiformigem Aufbau; minuziöse Lichtungen können auch in den soliden Haufen und Strängen aufscheinen. Von dieser Grundform leitet sich sowohl der vulgäre sog. Mischtumor wie auch das Cylindrom ab[7,29,30].

Wir halten es auf Grund des von uns gesammelten Untersuchungsgutes für passend, die Type des Cylindromes zunächst an Hand der ungleich häufigeren einschlägigen Gewächse der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches ausführlich darzustellen und sodann darzulegen, inwieweit das Cylindrom der Orbita mit der Erscheinungsform des Cylindromes der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches übereinstimmt und inwieweit es sich von ihr unterscheidet.

Eine völlige Übereinstimmung der Cylindrome der genannten unterschiedlichen Standorte war keineswegs von vornherein sicher, insofern als nach unserer[30] und anscheinend auch nach der Erfahrung anderer[1] die für die Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches kennzeichnende Erscheinungsform des Cylindromes jedenfalls mit der Erscheinungsform des Cylindromes der Haut nicht ohne Vorbehalt sich gleichsetzen läßt.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Das Cylindrom der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches

I. Untersuchungsgut

Es umfaßt 12 eigene Fälle des Pathologischen Institutes der Universität Göttingen aus den Jahren 1951—1959: 6 Männer, 6 Frauen. Sitz der Geschwülste: Glandula parotis (4mal), Kieferwinkel (2mal), Gaumen (2mal), Tonsillargegend (1mal), Nasenschleimhaut (1mal), Haut der Nasenwurzel (1mal). Alter der Geschwulstträger: 40—72 Jahre.

Die Ergebnisse konnten an 6 Fällen überprüft werden, die uns die Herren Prof. Dr. H. Güthert (Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Erfurt), Dozent Dr. K. Pretl (Prosektur des Allgemeinen öffentlichen Krankenhauses Linz) und Primarius Dr. E. Zandanell (Prosektur des Krankenhauses Rudolfstiftung, Wien III.) überlassen haben, vor allem aber am reichen Material der Kieferstation (Vorstand: Prof. Dr. R. Ullik) der I. Chirurgischen Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. L. Schönbauer), über das, mehr vom ärztlichen Standpunkt, Herr Dr. R. Stiebitz anderenorts berichten wird.

II. Untersuchungsverfahren

Neben den gängigen Färbungen kamen zur Anwendung: die Versilberung nach Pap und Gomori zur Darstellung der Gitterfasern; die Versilberung von Gefrierschnitten formolfixierten Untersuchungsgutes, die monatelang in Formol aufgehoben worden waren, nach Bielschowsky-Gros (genormtes Verfahren)[15,16] und nach Llombart-Jabonero (genormtes Verfahren) sowohl zur Darstellung argyrophiler Zellkörnelungen wie auch zur Darstellung neuraler Strukturen; die Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch und einem Weinsteinsäure-Kresylechtviolett-Gemisch am Gefrierschnitt formolfixierten Untersuchungsgutes[20] zur Darstellung der chromotropen (erythrochromen, rhodiochromen und cyanochromen) Lipoide und Lipoproteide; die Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch am Paraffinschnitt[20] formolfixierten Untersuchungsgutes zur Darstellung acider und kryptacider Mucopolysaccharide (nach Entfernung der sog. Paraffineinschlüsse im Schleim); die PAS-Reaktion zur Darstellung von Glykoproteiden, Mucoproteiden und Glykogen; die Bebrütung von Paraffinschnitten mit Hyaluronidase (Permease der Firma Sanabo, Wien, in dankenswerter Weise von der Firma zur Verfügung gestellt) mit nachfolgendem Einschluß der Schnitte in einem Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch zur Unterscheidung zwischen epithelialen und mesenchymalen sauren Mucopolysacchariden. Das aufschlußreiche Verfahren der Färbung von Gewebstupfen und Gewebswischern[23] ließ sich auf das bereits fixierte Sammlungsgut leider nicht anwenden.

III. Der Aufbau des Cylindromes

Der Aufbau des Cylindromes erscheint schwammig (plexiform); doch baumartig oder strauchartig entfaltet wie das tubulär-solide Adenom und der vulgäre Mischtumor mutet es hierbei ungleich weniger an. Denn wohlgekennzeichnete tubuläre Formationen mit einem zweistufigen bis vielstufigen Epithel, wie sie dem tubulär-soliden Adenom und häufig dem vulgären Mischtumor eigen sind, drängen sich im histologischen Bild des Cylindromes zumeist nicht auf, wenngleich sie so gut wie in jedem Cylindrome vorhanden sind und selten einmal auch mehr in den Vordergrund des histologischen Erscheinungsbildes rücken können.

Einem Zusammenhang des Geschwulstgewebes mit dem bodenständigen Gangbaum sind wir nicht begegnet, einen Zusammenhang mit dem Pflasterepithel der bedeckenden Schleimhaut haben wir nur einmal gesichtet, der eher nachträglich zustande gekommen schien. Das Schnittbild der schwammig (plexiform) gebauten Geschwulst ist vorwiegend haufenförmig (alveolär) mit bindegewebigen Hüllen und Scheiden, die im Vergleich zum soliden Adenom verhältnismäßig breit erscheinen, seltener ist es betont netzig (plexiform), selten balkig (trabeculär).

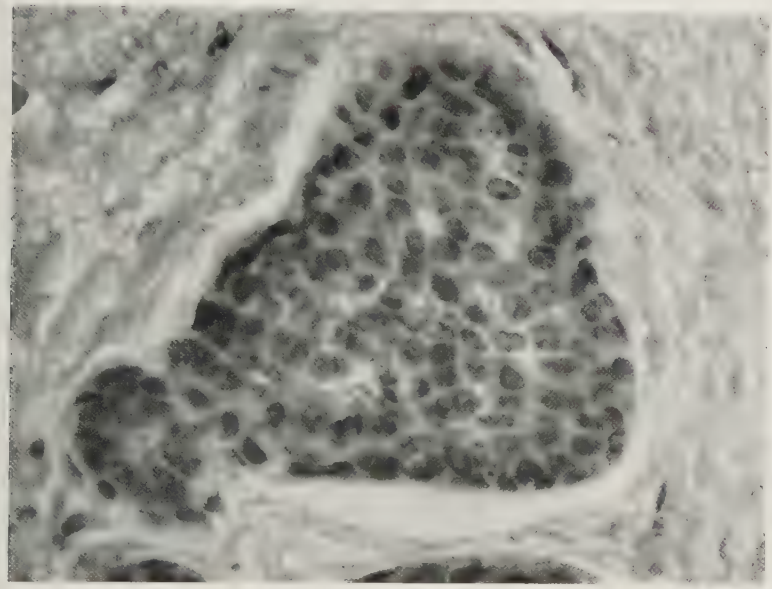


Abb. 1. 64jährige Frau. U.-Nr. 1697/1957. *Cylindrom* der Glandula parotis. Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 612 : 1. *Solider epithelialer Geschwulstzellhaufen* mit dicht gelagerten zelligen Elementen

IV. Das epitheliale Geschwulstgewebe

Das vornehmliche, gestaltliche Grundelement des Schnittbildes des Cylindromes sind epitheliale Zellhaufen und Zellstränge, die solide erscheinen (Abb. 1), bei näherem Zusehen jedoch oder in der Schnittreihe verfolgt meist minuziöse drüsige Lichtungen im Querschnitt, Längs- oder Schrägschnitt, offenbar einem gewundenen Verlauf entsprechend, aufweisen.

Diese minuziösen drüsigen Lichtungen werden im Schrifttum, wie bereits Herzog[37] betonte, wenig oder überhaupt nicht beachtet, auch nicht im neueren deutschen Schrifttum[1, 48].

Sie liegen meist nicht zentral, scheinen in der Einzahl oder Mehrzahl (Abb. 2) auf, hängen aber dann, wenn auch vielleicht nicht immer, untereinander zusammen. Sie sind gefüllt mit mucoproteidiger, häufig

krümeliger Masse und umsäumt von einem kubisch ausgerichteten Epithel mit cuticularem Saum als Ausdruck apikaler Sekretion; gegebenenfalls sind die Lichtungen in den Zellsträngen weiter, und dann kann das umsäumende Epithel auch abgeplattet erscheinen. Im allgemeinen erinnert es an ein indifferentes Gangepithel.

Jene besonderen Differenzierungen, die an der inneren Epithelschicht der tubulären Formationen des tubulär-soliden Adenomes und des vulgären Mischtumors in Form von mucinösen Drüsenzellen, Schleimzellen und etwas aufgetriebenen Elementen mit feiner oxyphiler Körnelung fallweise gesichtet werden, sind uns im Cylindrom nicht untergekommen, wenngleich wir ein derartiges Vorkommnis nicht für völlig unmöglich erklären wollen. Blasige Elemente mit sog. kolloider Degeneration haben wir nur einmal an umschriebenen Stellen beobachtet.

Das solide gefügte Geschwulstgewebe baut sich im allgemeinen auf aus dicht liegenden unansehnlichen Elementen mit kleinen dunklen Kernen oder aus größeren rundlich-eckigen Elementen mit größeren lichten Kernen und erkennbaren Zellgrenzen, und dazwischen finden sich alle Übergänge. Nicht selten erscheint das Geschwulstgewebe infolge zwischenzelliger Ansammlung einer wäßrigen, meist chromophoben Flüssigkeit aufgelockert, spongiös (reticuliert) mit Umformung der Geschwulstzellen in sternförmig verästelte Elemente. Fallweise sichtet man im Inneren der soliden Formationen kleine rundliche Herde eines häufig eosinophil getönten Plattenepithels anstelle minuziöser drüsiger Lichtungen. Das Geschwulstepithel enthält in wechselnder Menge, wiederholt reichlich Glykogen, gegebenenfalls diffus verteilte oder tropfige rhodiochrome Lipoide, auch tropfiges neutrales Fett, und von Fall zu Fall ein im tubulär-soliden Adenom und im vulgären Mischtumor häufiger vorkommendes argyrophiles eisenfreies Pigment und Propigment.

V. Das Gerüst

1. Die sog. zylindrischen Figuren, das wesentliche Merkmal des Cylindromes. Das *wesentliche Merkmal des Cylindromes* der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches, zugleich der wesentliche Unterschied gegenüber dem tubulär-soliden und soliden Adenom als der Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors ist die Entwicklung der sog. *zylindrischen* bzw. *cylindromatösen Figuren* sowohl im Bereich der haufenförmig gegliederten soliden Formationen (s. Abb. 3) wie im Bereich der vielschichtigen soliden Zellmäntel tubulärer Formationen des Geschwulstepithels (s. Abb. 2). Dem vulgären Mischtumor gegenüber besteht hinwieder der wesentliche Unterschied nicht nur in der Entwicklung der zylindrischen Figuren, sondern vor allem darin, daß Zeichen einer schleimigen Histolyse des Geschwulst*epithels* mit myxomartiger und chondromartiger Umwandlung des Geschwulstgewebes fehlen.

Die zylindrischen Figuren zeigen freilich oftmals weniger die Form von ebenmäßigen Zylindern, als vielmehr die Form von Perlenschnüren, in denen knotige Auftreibungen mit dünneren, selbst fadendünnen Strecken abwechseln. Im Schnittbild erscheinen die knotigen Auftreibungen rundlich oder eiförmig (corps oviformes des französischen Schrifttums). Die Figuren weisen seitliche Verbindungen auf und können insgesamt eine Art netziges Labyrinth formieren, das durch die Poren

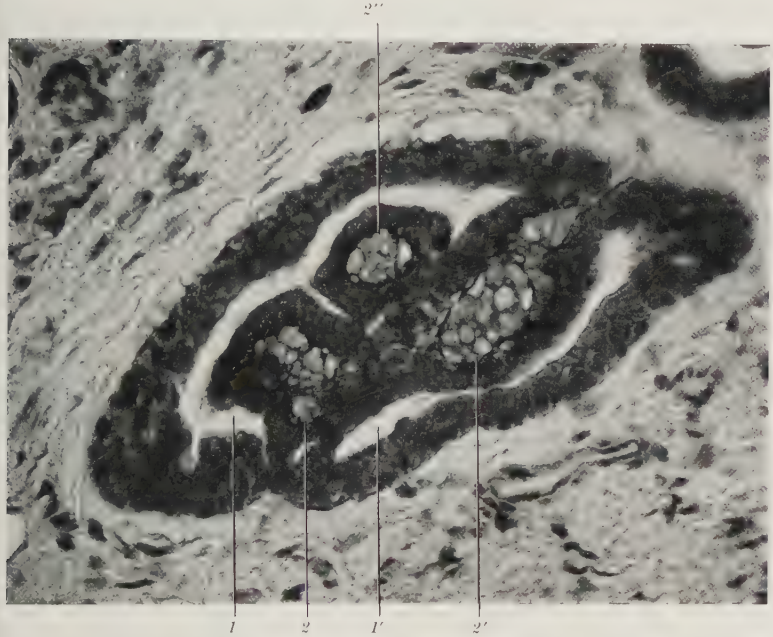


Abb. 2. 40jähriger Mann. P.-Nr. 4165/1953. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 288 : 1. Epithelialer Geschwulstzellstrang mit *drüsigen Lichtungen (1, 1')* und schleimig verquollenen cylindromatösen Figuren *(2, 2', 2'')*

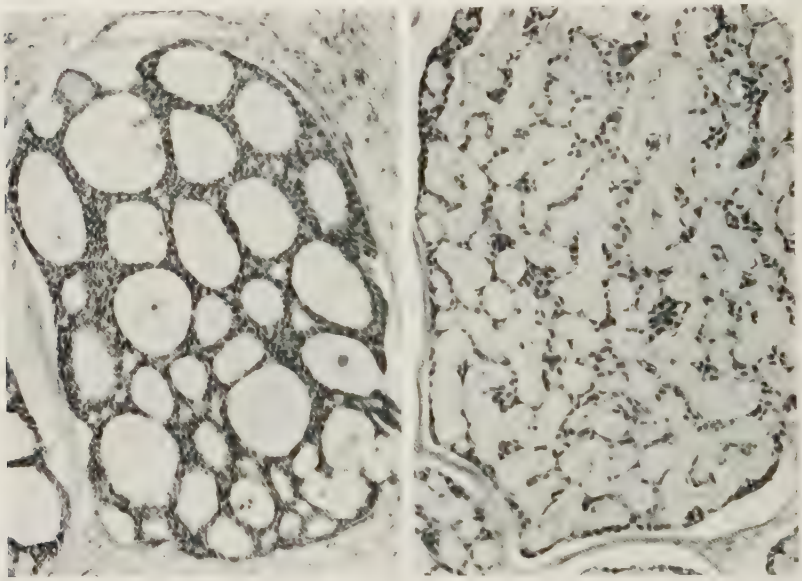
der sodann schwammig gebauten soliden epithelialen Geschwulstzellhaufen bzw. durch die Poren der schwammig gebauten soliden Zellmäntel tubulärer Formationen hindurchgesteckt erscheint.

Hinsichtlich der Lage der zylindrischen Figuren innerhalb der soliden epithelialen Geschwulstformationen genügt es nicht, zu sagen, sie lägen intercellulär; es ist vielmehr nötig, zu betonen, daß sie einem *intercellulären Interstitium* entsprechen.

In einer zunächst völlig soliden epithelialen Geschwulstformation können sich nämlich zweierlei intercelluläre Räume gestaltlich faßbar entwickeln: einmal drüsige intercelluläre Räume mit *apikaler* Sekretion der um diese Räume senkrecht sich stellenden Geschwulstzellen; zum anderen ein intercelluläres Interstitium, das vom

bindegewebigen Stroma an der Oberfläche der epithelialen Formationen her entsteht und in deren Innerem sozusagen an einem *basilaren* Pol der epithelialen Geschwulstzellen straßenförmig und netzförmig sich entwickelt.

Im französischen Schrifttum wurde von Anfang an[51,52] die Auffassung vertreten, daß die zylindrischen Figuren ihre Entstehung einer schleimigen Verquellung des Stromas verdanken. Das ist an sich richtig, aber nur ein Teil der Wahrheit.



a b

Abb. 3. a 46jährige Frau. *Cylindrom* der Glandula parotis. Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 126 ×. *Schleimig verquollene* zylindrische Figuren. b 67jähriger Mann. *Cylindrom* des Oberkiefers. Formol. Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 126 ×. *Hyaline* zylindrische Figuren

2. Die zylindrischen Figuren nur der Gipfel eines im intercellulären Interstitium weithin verbreiteten pathischen Geschehens. Die zu sehr vereinfachte Form der Aussage von seiten des französischen Schrifttums trägt nämlich schon allein dem Umstand nicht Rechnung, daß die zylindrischen Figuren in den Cylindromen der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches keineswegs bloß eine schleimige Beschaffenheit zeigen, sondern auch aus Hyalin mit oder ohne partielle schleimige Verquellung bestehen (Abb. 3). Vor allem aber bringt sie nicht zum Ausdruck, daß die zylindrischen Figuren nur eine Art Gipfel pathischer Geschehnisse darstellen, die in vermindertem Grad und in unterschiedlicher Form weithin verbreitet im intercellulären Interstitium der Cylindrome vor sich gehen und von denen aus betrachtet die Entwicklung der zylindrischen Figuren erst so recht verständlich wird. Auch

hierbei handelt es sich im wesentlichen um schleimige Durchtränkung und Verquellung oder um Hyalinablagerung mit oder ohne nachträgliche partielle schleimige Verquellung. Ihre gestaltlichen Erscheinungsformen hängen aber wesentlich davon ab, in welchem Zustand sich das Interstitium jeweils vor dem Eintritt des pathischen Geschehens befand; und so erscheint eine mehr generelle Betrachtung dieses Interstitiums zunächst vonnöten.

Die Frage, wie sich das intercelluläre Interstitium epithelialer Formationen, übrigens nicht nur in Geschwülsten, sondern ganz allgemein, unter musterhaften, gewöhnlichen, abwegigen und ausgesprochen krankhaften Umständen[14] histologisch und histochemisch faßbar verhält, ist von besonderem biologischem Interesse. Zu ihrer Erforschung genügen einfache Kern-Plasmafärbungen keineswegs; unabdingbar müssen ihr auch Bindegewebsfärbungen, Gitterfaserdarstellungen und Polysaccharidreaktionen zugrunde liegen.

3. Das intercelluläre Interstitium unter musterhaften und gewöhnlichen Umständen*. Das intercelluläre Interstitium innerhalb der epithelialen Geschwulstzellhaufen und Geschwulstzellstränge des Cylindromes ist ureigenstes Geschwulststroma im Sinne Huecks[41]. Es entsteht vom ortsständigen Stroma ringsum die Haufen und Stränge her, das bereits seinerseits unter dem Einfluß des Geschwulstepithels verändert, vor allem aufgelockert erscheint.

Unter sozusagen musterhaften oder wenigstens *gewöhnlichen* Umständen läßt sich das intercelluläre Interstitium in stufenförmiger Entwicklung anfangs als formlose, zwischen den basilaren Grenzflächen der epithelialen Geschwulstzellen eingeströmte Masse bei einfacher Kern-Plasmafärbung mehr vermuten als gestaltlich fassen; bei Anwendung der PAS-Reaktion oder gewisser Versilberungsverfahren (Gomori, Pap, Llombart-Jabonero) scheint sie im Schnittbild immerhin in Form zarter intercellulärer Linien in hauchartig rötlicher bzw. graubräunlicher Tönung auf. Nach Zunahme und Formung der Grundsubstanz mit spärlicher Beimengung von Fibroblasten und Fibrocyten zeigt das Interstitium ein fädig-faseriges Gefüge und wird nunmehr als Gerüst und Stroma empfunden, in dem der Saftstrom durch die epithelialen Geschwulstformationen streicht. Es schwärzt sich bei Vornahme einer Gitterfaserfärbung nach Pap oder Gorori, bleibt ungefärbt bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung als Ausdruck des Fehlens freier saurer Mucopolysaccharide und färbt sich rosa bis rot bei Anstellung der PAS-Reaktion als Ausdruck seines Gehaltes an neutralen Polysacchariden (Glykoproteiden, Mucoproteiden). Eine weitere, jedoch seltenere Stufe der Entwicklung zeigt es in Form des ordinären lockeren Bindegewebes mit Fibrocyten, kollagenen und argyrophilen Fasern, mit Capillaren, arteriellen und venösen Gefäßästen.

4. Das intercelluläre Interstitium unter abwegigen und krankhaften Umständen*. *a) Die Hyalinablagerung* (Abb. 3b, 4). Unter offenkundig *abwegigen* Umständen bekundet das intercelluläre Interstitium innerhalb der soliden epithelialen Geschwulstformationen eine Zunahme der teils ungeformten, teils geformten Grundsubstanz in Form von breiteren Zügen und Netzen mit allmählich zunehmender *hyaliner Umwandlung*. Auch sie sind argyrophil bei Vornahme einer Gitterfaserfärbung in braunen (Pap) bis schwärzlichen (Gomori) Tönen, erscheinen hierbei

* Vergleiche hierzu die schematischen Abb. 1 und 2 bei Feyrter, Dtsch. med. Wschr. **1961.**

jedoch weniger fibrillär, als vielmehr zart gepunktet und gestrichelt (Gomori); bei Anstellung der PAS-Reaktion tönen sie sich rosenrot bis rot, bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung bleiben sie ungefärbt oder zeigen eine zarte rosenrote Chromotropie als Ausdruck ihres Gehaltes an neutralen Polysacchariden (Glykoproteiden mit fallweiser geringer Beimengung von Mucopolysacchariden mit freien sauren Gruppen). Die räumliche Anordnung der Hyalinablagerung im intercellulären Interstitium der soliden epithelialen Geschwulstzellhaufen weist Unterschiede auf. Zwar zeigt sie allemal ein netzförmiges Gefüge. Einmal aber hängen die hyalinen Züge mit dem Bindegewebe an der Oberfläche der epithelialen Geschwulstformationen an zahlreichen Stellen zusammen, sie durchziehen sie dann förmlich und

Abb. 4. 63jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 90×. *Weit fortgeschrittene Hyalinablagerung*, gefolgt von ausgedehntem Schwund des Geschwulstepithels

weisen hierbei entweder ein gewisses Ebenmaß mit gitterförmigem Schnittbild auf, oder sie erscheinen klobig verdickt mit knorrigen Auftreibungen an den Knotenpunkten des Netzes. Dazwischen finden sich alle Übergänge. Nimmt die Hyalinablagerung gewaltige Ausmaße an, dann erfährt das Schnittbild der epithelialen Geschwulstzellhaufen allmählich eine Umkehr, insofern als eine schwammige hyaline Masse nunmehr das Bild beherrscht, wohingegen die Poren des Schwammes von Resten des zum Schwund verurteilten Geschwulstepithels eingenommen werden.

Ein andermal weisen die netzförmig verbundenen hyalinen Züge im Inneren der soliden epithelialen Geschwulstformationen Zusammenhänge mit dem Bindegewebe an deren Oberfläche nur innerhalb beschränkter Strecken an einer Art Pforte auf (s. Abb. 3b), und senden in die sonstigen oberflächlichen Bereiche der epithelialen Geschwulstzellhaufen nur blind endigende papillenartige Ausläufer. Netze dieser Art

erscheinen im allgemeinen weniger plump, wohl aber weisen auch sie an zahlreichen Knotenpunkten knorrige Verdickungen, freilich von geringerem Durchmesser, auf. Dies sind die klassischen *hyalinen* zylindrischen, oftmals perlenschnurartigen Figuren.

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, daß die ersten Beschreiber der Cylindrome, im wesentlichen auf Grund von Zupfpräparaten, die Geschwülste vom Stroma aus gesehen als *papillär* gebaut befunden (vgl. Hueck[41]) und klobig endende Gefäßäste im Interstitium beschrieben haben.

Anhang. Hyalin findet sich ferner in Form von Schalen an der Oberfläche von Geschwulstzellhaufen; im Schnittbild entsprechen ihm hyaline ringförmige Höfe. Hyalin sichtet man schließlich auch hülsenförmig ringsum epitheliale Geschwulstzellstränge, die im Bindegewebe gesondert dahinziehen, im Längsschnitt in Form paralleler Streifen, im Querschnitt in Form von Ringen. Diese Form der schalenförmigen und hülsenförmigen Hyalinablagerung stellt in den Cylindromen der *Haut* einen geradezu regelmäßigen Befund dar; in den Cylindromen der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches ist sie hingegen selten und hier für das Cylindrom ebensowenig kennzeichnend wie die oben beschriebenen hyalinen Gitter und plumpen klobigen hyalinen Netze. Diese Formen von Hyalinablagerung kommen auch in anderen Typen der epithelialen Speicheldrüsengeschwülste vor sowie in unterschiedlichen epithelialen Geschwülsten des Körperinneren überhaupt.

b) Die schleimige Durchtränkung und Verquellung. Von dem geschilderten unterschiedlichen Zustand und der geschilderten unterschiedlichen Anordnung des intercellulären Interstitiums innerhalb der soliden epithelialen Geschwulstformationen hängt, wie eingangs betont, wesentlich auch ab, welche histologischen Erscheinungsbilder und Figuren die *schleimige Verquellung und Durchtränkung* des Interstitiums in den Cylindromen erzeugt.

Wenn das Interstitium innerhalb der soliden epithelialen Geschwulstformationen lediglich aus ungeformter Grundsubstanz oder aus dünnen argyrophilen Faserzügen bestand, verbreitert es sich infolge schleimiger Durchtränkung und Verquellung nur zu schmalen, im Schnittbild netzförmig zusammenhängenden Straßen, die von dünnem hydrophilem Schleim durchtränkt erscheinen und bei diffusester Ausbreitung den epithelialen Geschwulstformationen im ganzen ein sog. reticuliertes, zart genetztes Aussehen verleihen (Abb. 5).

Bei Anwendung von Gitterfaserfärbungen (Gomori) zeigen die Straßen argyrophile Konturen, im Zentrum fallweise längsverlaufende feine, schwach argyrophile, körnig sich auflösende Fäden. Ein ähnliches Bild zeitigt die PAS-Reaktion mit roten Konturen und blaßroten Fäden bei nur hauchartiger rosenroter Tönung des Schleimes. Eine zarte rosenrote, seltener kräftigrote Chromotropie zeigt der Schleim hingegen bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung als Ausdruck seiner wechselnd sauren, selten stark sauren Beschaffenheit. Schon diese Befunde legen das Wesen des in Rede stehenden pathischen Geschehens als eine mit Auflösungsvorgängen an der teils ungeformten, teils geformten, faserig-fibrillären Grundsubstanz einhergehende schleimige Verquellung und Durchtränkung des Interstitiums der Cylindrome dar, an welcher das Aufscheinen wechselnder Mengen von *sauren hydrophilen* Mucopolysacchariden vor allem Schuld trägt.

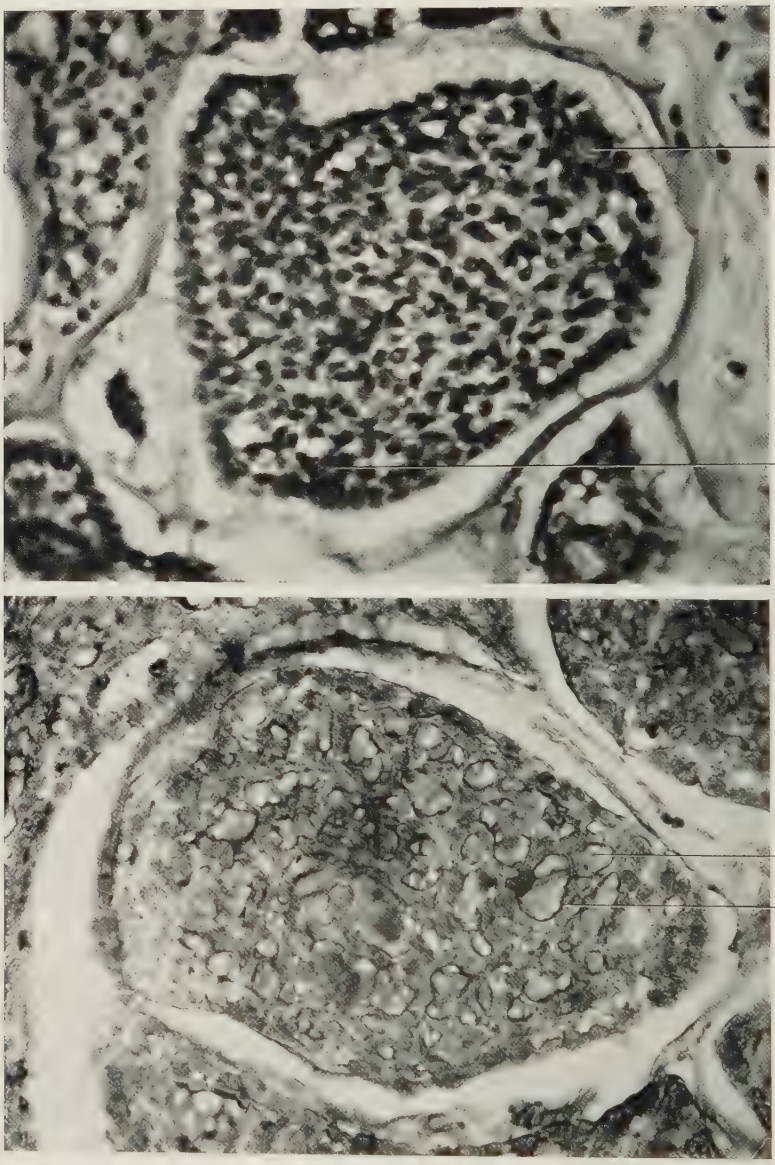
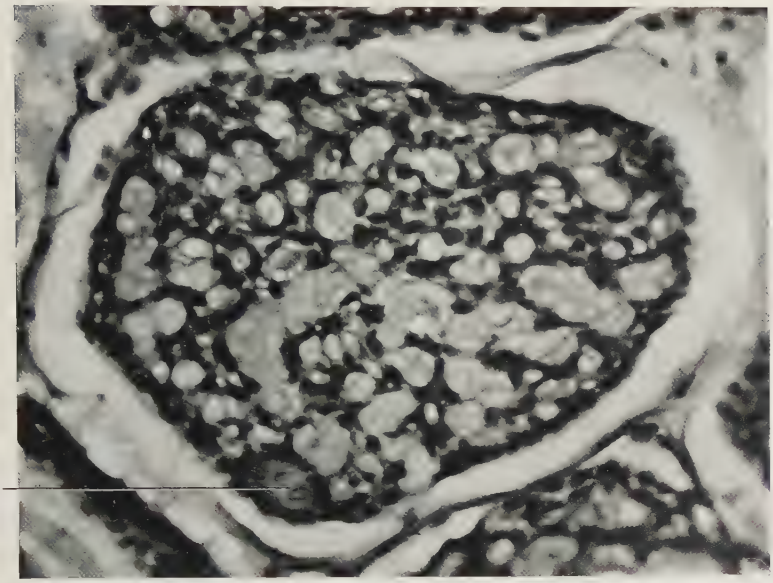
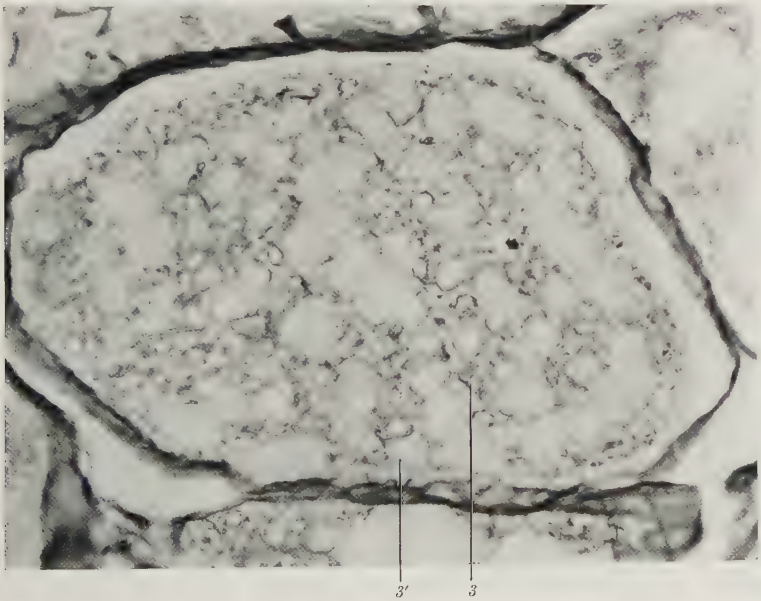


Abb. 5a –d. 63jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. *Unvollkommene Ausbildung zylindrischer Figuren* in soliden Formationen des Geschwulstepithels infolge schleimiger Verquellung eines nur sparsam entwickelten intercellulären, aus ungeformter und geformter argyrophil-fibrillärer Grundsubstanz bestehenden Interstitiums. a Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 315 ×. b Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 306 ×. Ziemlich gleichmäßige *schleimige Verquellung des intercellulären Interstitiums zu schmalen Straßen*, die netzförmig verbunden erscheinen. Der Schleim in den Straßen





bei der Thionin-Einschlußfärbung rosenrot (b *1*), der Rand des Interstitiums rot (b *1'*), im Foto grau bzw. schwarz. a *2*, *2'* minuziöse drüsige Lichtungen. c Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 306 ×. d Gitterfaserfärbung nach Gomori. Vergr. 306 ×. *Übergänge des schleimig verquollenen Interstitiums zu zylindrischen Figuren*, neben schmalen Straßen wie in a und b. c *2''* minuziöse drüsige Lichtung. Bei der Gitterfaserfärbung die Kontur der Straßen und zylindrischen Figuren grau bis schwarz (z. B. d *3*, *3'*); der Schleim ungefärbt

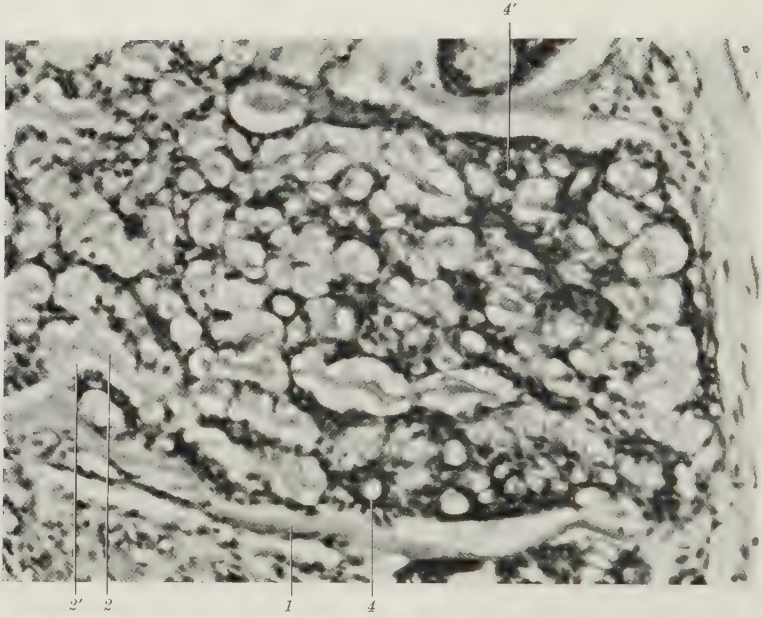


Abb. 6

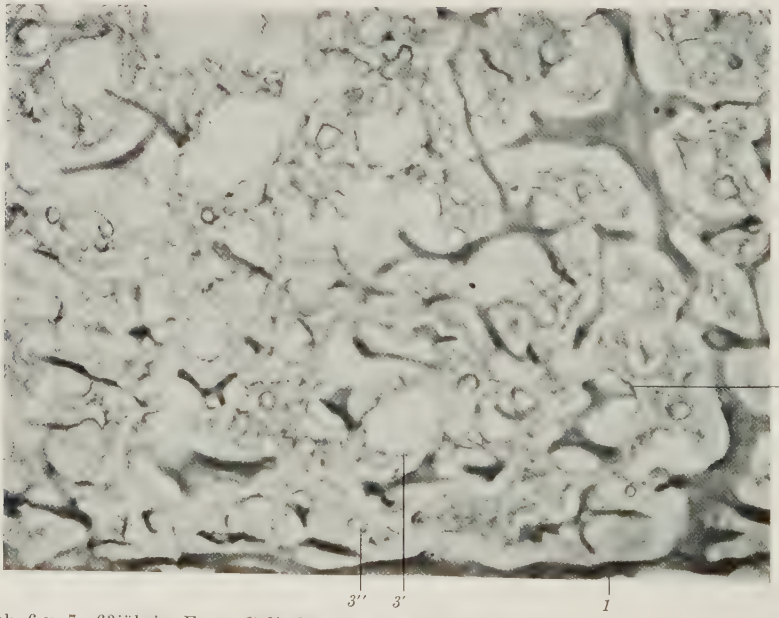


Abb. 7

Abb. 6 u. 7. 63jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Abb. 6: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 180 ×; Abb. 7: Gitterfaserfärbung nach Gomori. *Schleimige Verquellung stattlicherer fibrillär-hyaliner Züge des intercellulären Interstitiums* solider epithelialer Geschwulsthaufen mit Entwicklung von zum Teil bereits *wohlgekennzeichneten zylindrischen Figuren*. *1* hyaline bindegewebige Septen am Rande solider epithelialer Geschwulstzellhaufen. *2* fibrillär-hyaline Masse, *2'* ungefärbte schleimige Masse der zylindrischen

Stattliche perlenschnurartige schleimig-verquollene zylindrische Figuren entwickeln sich auf diese Weise wohl kaum, nur gewisse Übergänge hierzu (Abb. 6 und 7). Ihre klassische Ausbildung hat vielmehr in der Regel, jedoch nicht ausnahmslos, jene Art von Hyalinablagerung im

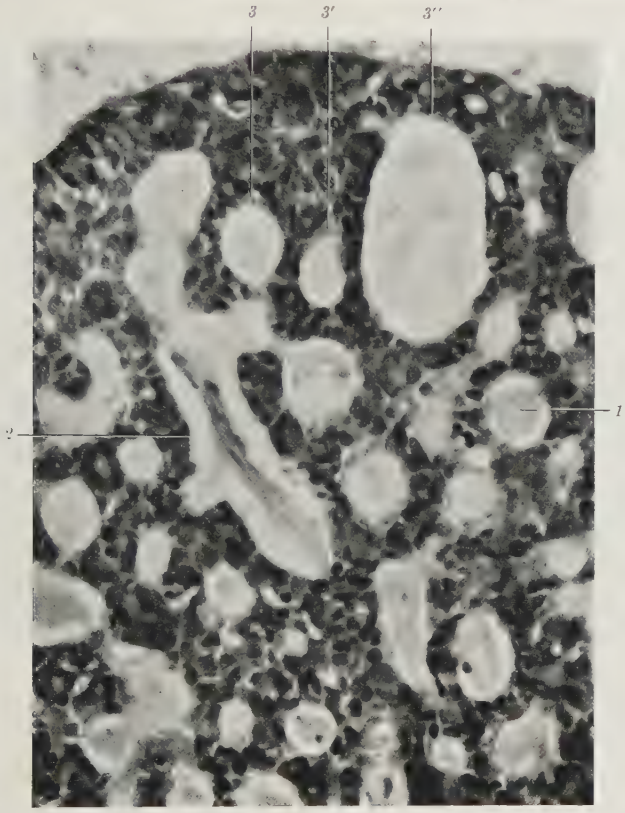


Abb. 8. 40jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Hämatoxylin Eosin. Vergr. 297 ×. Das Erscheinungsbild *typischer sog. zylindrischer Figuren* in einem soliden epithelialen Geschwulstzellhaufen mit bogigem Rand, die einem schleimig verquellenden bis schleimig verquollenen, netzförmig angeordneten gröberen fibrillär-hyalinen intercellulären Interstitium mit perlenschnurartig gereihten knolligen Auftreibungen an den Knotenpunkten des Netzes entsprechen. *1* hyaline kugelige Auftreibung in schleimiger Verquellung. *2* zellhaltige Strecke des Interstitiums in schleimiger Verquellung und Auflösung. *3*, *3'*, *3''* wie leer erscheinende, durch das Hämatoxylin jedoch leicht bläulich getönte, völlig schleimig verquollene kugelige und eiförmige Auftreibungen, in der Schnittreihe ohne jegliche Verbindung mit dem zellig-faserigen Stroma an der Oberfläche des Geschwulstzellhaufens

Figuren. *3*, *3'* silbergeschwärzte Kontur kugeliger Auftreibungen der zylindrischen Figuren; *3''* silbergeschwärzte Kontur schmaler Straßen des zarteren schleimig verquollenen intercellulären Interstitiums. Bei der Gitterfaserfärbung in Abb. 7 die fibrillär-hyaline Masse der zylindrischen Figuren mehr gepunktet und gestrichelt als fibrillär gestreift und verglichen mit der Schwärzung des bindegewebigen Septums (Abb. 6, 7, *1*) mehr grau getönt. *4*, *4'* drüsige Lichtungen

Interstitium zur Voraussetzung, die wir innerhalb der epithelialen Geschwulstformationen als labyrinthartige hyaline Netze mit mäßiggradiger knorriger Verdickung an den Knotenpunkten bei nur beschränktem Zusammenhang der Netze mit dem Bindegewebe an der Oberfläche der Geschwulstzellhaufen an einer Art Pforte beschrieben haben. Die schleimige Verquellung dieser Netze vollzieht sich in besonders eindrucks-

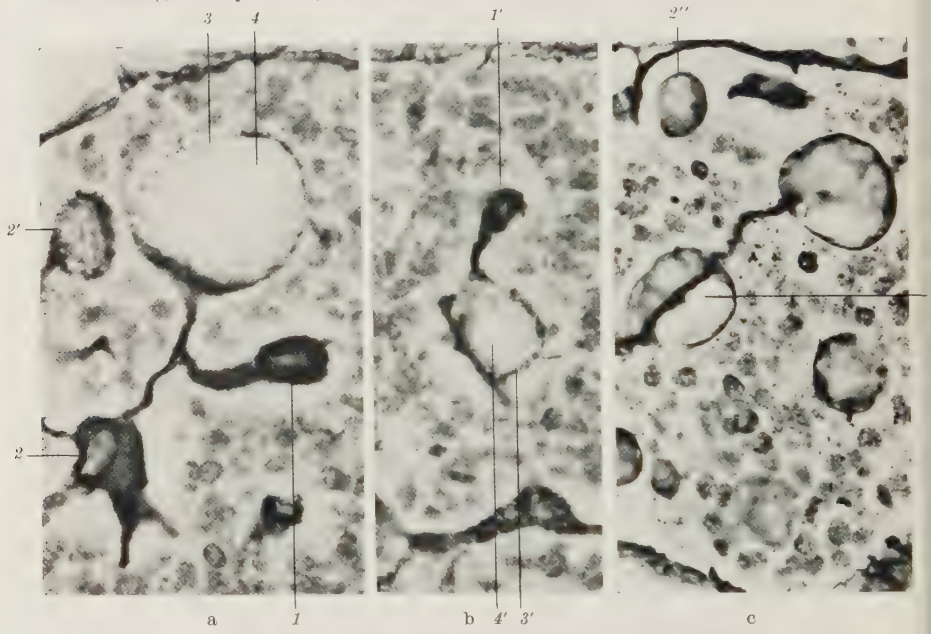


Abb. 9a—c. 40jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Das Erscheinungsbild der *sog. zylindrischen Figuren* bei Anwendung von *Gitterfaserfärbungen*. a und b Gitterfaserfärbung nach Pap; Vergr. 522 ×. c Gitterfaserfärbung nach Gomori; Vergr. 360 ×. *1, 1'* knollige Auftreibungen des argyrophilen Interstitiums. *2, 2', 2''* in schleimiger Verquellung begriffene solche Auftreibungen. *3, 3'* weit fortgeschrittene schleimige Verquellung mit körnig-fibrillärer Auflösung der argyrophilen geformten Grundsubstanz. Der Schleim (*4, 4', 4''*) ungefärbt, *im* Interstitium, nicht zwischen Interstitium und Geschwulstepithel gelegen

voller Weise an den Knotenpunkten und entwickelt sich zunächst in deren Zentrum oder in den Randteilen oder an beiden Stellen zugleich. Das Ergebnis der Verquellung sind scharfrandige, kugelige oder eiförmige Gebilde; da sich die Verbindungsstrecken der Knotenpunkte an der schleimigen Verquellung weniger beteiligen, erscheinen die kugeligen und eiförmigen Gebilde perlenschnurartig gereiht (Abb. 8, 9 und 10).

Bei einfacher Hämatoxylin-Eosin-Färbung tönt sich ihr schleimiger Inhalt zumeist bläulich, fallweise bleibt er ungefärbt.

Bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung zeigt er regelmäßig eine kräftigrote bis grellrote Chromotropie auf Grund seiner starksauren Beschaffenheit. Bei Anstellung der PAS-Reaktion scheinen in den Kugeln zart rosenrot getönte,

körnig sich auflösende fibrilläre Strukturen auf, entweder an der Oberfläche oder in Form pinselförmiger Einstrahlungen oder auch nur in Form von Krümeln; diese Strukturen erweisen sich als argyrophil bei Vornahme einer Gitterfaserfärbung (Gomori, Pap), der Schleim selbst kommt hierbei nicht zur Darstellung; auch bei Anstellung der PAS-Reaktion färbt er sich, wenn überhaupt, nur hauchartig rosenrot an.

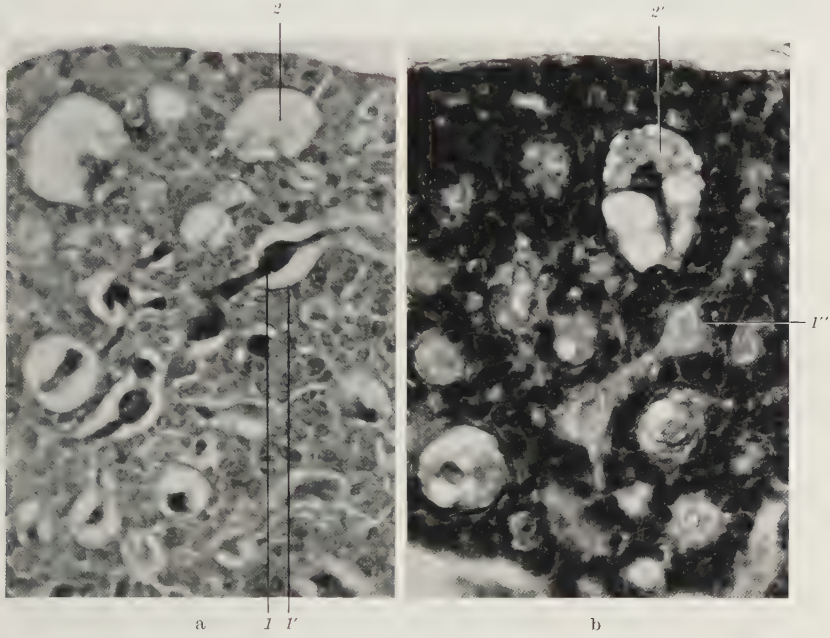


Abb. 10a u. b. 40jährige Frau. *Cylindrom* des Gaumens. Formol. Paraffin. Vergr. 297 ×. Das Erscheinungsbild der *sog. zylindrischen Figuren bei* Anstellung der *PAS-Reaktion* (a) und bei Anwendung der *Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung* (b). Bei der PAS-Reaktion das fibrillär-hyaline intercelluläre Interstitium in einer kugeligen Auftreibung der zylindrischen Figur im Zentrum (*1*) und am Rande (*1'*) rot gefärbt, der Schleim dazwischen fast ungefärbt. In einer oberflächlich gelegenen kugeligen Auftreibung die fibrillär-hyaline Masse des Interstitiums durch Histolyse fast völlig bis auf einen schmalen, rot gefärbten Saum aufgelöst und schleimig verquollen (*2*). Bei der Thionin-Einschlußfärbung die fibrillär-hyaline Masse ungefärbt bis zart rosenrot (*1''*), der Schleim infolge seiner starksauren Beschaffenheit chromotrop in leuchtend rosenroter Tönung (*2'*). Diese Farbunterschiede kommen in der Schwarz-Weiß-Wiedergabe der Abbildung unbefriedigend zum Ausdruck

Seltener tritt schleimige Durchtränkung und Verquellung im Bereich jener weit fortgeschrittenen hyalinen Umwandlung des Interstitiums ein, bei der die plumpen hyalinen Netze und Gitter im Inneren der Geschwulstzellhaufen unter Umkehr des Schnittbildes mit dem umgebenden Stroma vielfach zusammenhängen; hierbei beschränkt sich die schleimige Verquellung auf einen schmalen Saum an der Berührungsfläche mit dem Epithel. Der Befund mutet an, als bestünde bei sehr fortgeschrittener Hyalinablagerung eine nur geringe Neigung zu nachträglicher schleimiger Verquellung.

An der Oberfläche haufen- und strangförmiger epithelialer Geschwulstformationen entwickeln sich bei zartfaseriger oder auch hyaliner Beschaffenheit ihrer bindegewegigen Hülle in dieser nur schmale, von dünnem hydrophilem Schleim durchtränkte Säume an der Berührungsfläche mit dem Epithel.

Hat das Interstitium die Beschaffenheit eines simplen lockeren Bindegewebes mit Bindegewebszellen, kollagenen und argyrophilen Fasern, kapillaren oder auch dickwandigeren Gefäßen, kommt es, wie

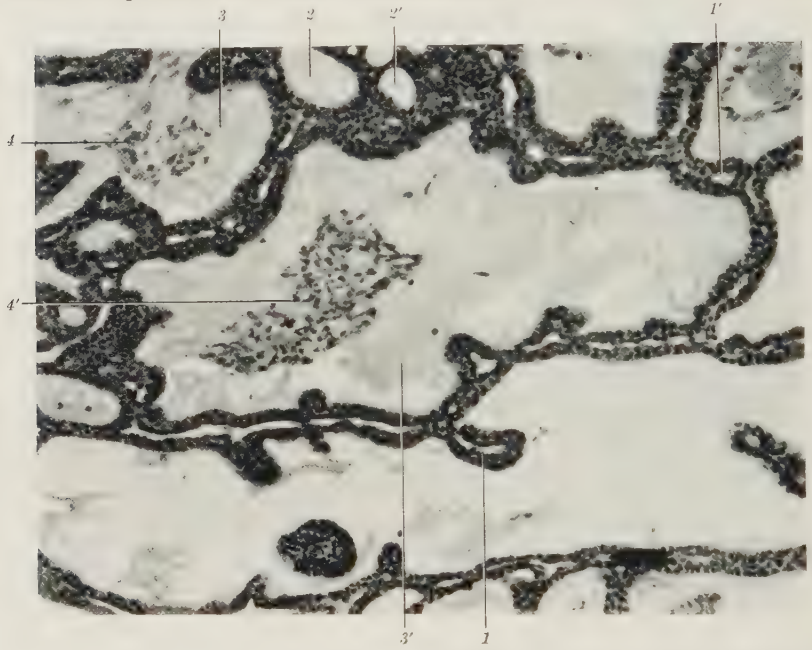


Abb. 11. 55jährige Frau. U.-Nr. 1620/1957. *Cystisches Cylindrom* der Nasenschleimhaut. Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 144 ×. Allenthalben minuziöse drüsige Lichtungen im epithelialen Geschwulstgewebe mit apikaler Sekretion (z. B. bei *1*, *1'*). *2*, *2'* ordinäre zylindrische Figuren, entstanden durch schleimige Verquellung des interzellulären Interstitiums einer epithelialen Geschwulstformation. *3*, *3'* grobe zylindrische Figuren, im Schnitt wie Cysten anmutend, entstanden vorwiegend durch einen wäßrigen, an sauren Mucopolysacchariden ärmeren Erguß in die oberflächlichen Bereiche interstitieller Bindegewebszüge (*4*, *4'*)

die Erfahrung lehrt, weniger zur schleimigen Verquellung als zu einer mehr wäßrigen, an sauren Mucopolysacchariden ärmeren Durchtränkung. Das ist insbesondere in den *cystischen Cylindromen* (Abb. 11) der Fall. Hier verdankt wohl ein guter Teil der liquiden Durchtränkung des Interstitiums einem Austritt wäßriger Flüssigkeit aus den Gefäßen seine Entstehung; die Hauptmasse des Ergusses kommt hierbei in die oberflächlichen Bereiche der zellig-faserigen Bindegewebszüge zu liegen.

Die Schleimmasse in den zylindrischen Figuren kann sich gegebenenfalls eindicken und ein homogenes Aussehen annehmen, doch ist sie nach unseren Erfahrungen weder argyrophil, noch rot getönt bei Anstellung der PAS-Reaktion-

sie unterscheidet sich also vom Hyalin der oben beschriebenen hyalinen Formationen des Interstitiums.

Anmerkung. Als Reticulierung solider epithelialer Geschwulstformationen in den Cylindromen bezeichnet das Schrifttum offenbar zweierlei pathische Geschehnisse: einmal die schleimige Verquellung eines nur sparsam entwickelten intercellulären Interstitiums (s. S. 33), zum andern die einfache zwischenzellige Ansammlung einer wäßrigen, meist chromophoben Flüssigkeit im Geschwulstepithel (s. S. 28), was wir passender als Spongiose bezeichnen möchten im Hinblick auf ein offenbar vergleichbares pathisches Geschehen im Bereich der Epidermis.

5. Die mesenchymale Natur der Schleimstoffe im Bereich der schleimigen Verquellung. Das evident *epitheliale Sekret* in der Lichtung der vorwiegend minuziösen Gänge mit *apikaler* Sekretion gibt in den Cylindromen eine meist kräftig positive PAS-Reaktion, zeigt jedoch bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung ein unterschiedliches Verhalten insofern, als es sich einmal rot, ein andermal hellblau tönt. Es ist demnach von wechselnder Beschaffenheit, vermutlich infolge Eindickung mit chemischer Abänderung seiner Bestandteile. Als sein p_H wird 5,4 angegeben[2]; das gilt offenbar für das nichtchromotrope Sekret ohne freie saure Stoffgruppen.

Durchaus anders verhält sich die *schleimige Masse im intercellulären Interstitium.* Sie zeigt, wie geschildert, eine schwachpositive PAS-Reaktion, jedoch bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung im Paraffinschnitt eine oftmals grelle Rhodiochromie, enthält also reichlich saure Mucopolysaccharide. Als ihr p_H wird 2.2 angegeben[2]. Nach Einwirkung von Hyaluronidase ist die Chromotropie so gut wie geschwunden, zumindest erheblich abgeschwächt (Propst[57]). Es handelt sich demnach um eine *mesenchymale* mucinöse Masse.

Dem Mesenchym, insbesondere seinen Gefäßen, entstammt offenbar auch die zwischenzellige Ansammlung wäßriger Flüssigkeit im Geschwulstepithel, das wir als spongiös bezeichnet haben; fallweise erscheint sie nämlich gering chromotrop infolge Beimengung saurer Mucopolysaccharide, und auch diese Chromotropie schwindet nach Einwirkung von Hyaluronidase.

VI. Die formale und kausale Genese der schleimigen Durchtränkung und Verquellung des intercellulären Interstitiums in den Cylindromen

Die Fragestellung nach der formalen und kausalen Genese der *Hyalinablagerung* im Interstitium der Cylindrome ist an sich keine geringere als jene nach der formalen und kausalen Genese der schleimigen Durchtränkung und Verquellung des Interstitiums dieser Geschwülste. Sie stellt aber kein nur in den Cylindromen gegebenes Problem dar, sondern wirft sich für unterschiedlichste Geschwulsttypen in gleicher Weise auf. Wir gehen daher auf sie an dieser Stelle nicht weiter ein.

Die schleimige Masse der cylindromatösen Figuren im Inneren der Zellhaufen und Zellstränge sowie die schleimige Masse der Schalen und Hülsen rings um Zellhaufen und Zellstränge wurde im Schrifttum als eine Abscheidung der epithelialen Geschwulstzellen, wenn auch mit Vorbehalt[52], gewertet[37,52] und der stofflichen Masse einer vom Epithel

abgesonderten Schicht der Glashäute vergleichend an die Seite gestellt[37]. Im Vergleich zur *apikalen* mucinösen Sekretion von seiten des Geschwulstepithels hinein in die minuziösen drüsigen Gänge hat man die besagte schleimige Masse im intercellulären Interstitium auf eine *basilare* Abscheidung von seiten des Geschwulstepithels zurückzuführen und durch Umkehr der Zellpolarität zu erklären versucht[52]. Gegen diese Vorstellungen spricht der histochemisch nachgewiesene Tatbestand *mesenchymaler* Schleimstoffe in den cylindromatösen Figuren sowie in der schleimigen Verquellung des intercellulären Interstitiums insgesamt.

Daran besteht jedoch wohl kaum ein Zweifel, daß im Cylindrom die schleimige Verquellung des Interstitiums *unter dem maßgeblichen Einfluß des Geschwulstepithels* erfolgt, da sie örtlich überwiegend an das Geschwulstepithel gebunden erscheint und in dieser Form eben eine Besonderheit des Cylindroms, nicht etwa beliebiger anderer Geschwulstarten, ausmacht. Vielleicht wird sie durch eine gesteigerte abwegige Lebenstätigkeit des Geschwulstepithels unmittelbar verursacht, wobei sich wie beim vulgären Mischtumor die Frage aufwirft, ob der Wirkstoff des Geschwulstgewebes im Übermaß oder ein eigener, gleichfalls vom Geschwulstepithel gelieferter Faktor als Aktivator der Hyaluronidase des Interstitiums in ihrer Tätigkeit als Mucinase und spreading factor am Werke ist, so wie vielleicht das 5-Hydroxy-Tryptamin ähnlich dem Histamin, dem es als Äthylamin nahesteht, durch Aktivierung der Hyaluronidase im enteralen Carcinoid als Fibrosierungsfaktor[22, 35, 42] sich auswirkt. Andere haben in diesem Zusammenhang im Cylindrom von einer enzymatischen Aktion[52], für die das Geschwulstepithel verantwortlich sei, gesprochen und wieder andere im besonderen eine epitheliale Hyaluronidase[61] angenommen.

Daß Wirkstoffe *zentraler* endokriner Drüsen (Hypophyse, Nebennierenrinde, Schilddrüse) den Gehalt des Interstitiums an Mucopolysacchariden maßgeblich beeinflussen, ist bekannt; der genauere Ablauf (Mechanismus) dieses Einflusses ist jedoch vorerst nicht genauer geklärt.

Auf Grund gestaltlicher Betrachtung unter Zuhilfenahme histochemischer Reaktionen stellt sich das Wesen des pathischen Geschehens hinsichtlich der typischen schleimig-verquollenen zylindrischen Figuren jedenfalls am ehesten dar als Aufscheinen (Phanerose: Letterer[50]) vorher gebundener hydrophiler, zur Verquellung führender saurer Mucopolysaccharide in einem an neutralen Polysacchariden (Glykoproteiden, Mucoproteiden) reichen, mehr oder weniger hyalinen Interstitium (Gerüst), vermutlich als Folge von fermentativ oder anderswie bewirkten Aufspaltungsvorgängen. Hinsichtlich anderer Formen schleimiger Durchtränkung des Interstitiums der Cylindrome läßt sich aber vorerst nicht ausschließen, daß sie auf einer Anstauung neugebildeter saurer Mucopolysaccharide infolge eines reichlicheren Zustromes ihrer Baustoffe

und einer gesteigerten Aktivität der diese Baustoffe verarbeitenden mesenchymalen Elemente beruhen.

Die partielle Histolyse des *epithelialen* Geschwulstgewebes, die im vulgären Mischtumor an den Orten myxomatöser oder chondromatöser Umwandlung um sich greift, ist dem Cylindrom in der Regel ganz fremd. In ihm findet lediglich eine Histolyse *mesenchymaler* zelliger Elemente innerhalb des schleimig durchtränkten und verquellenden Interstitiums statt.

Die im vorliegenden Aufsatz dargelegte Auffassung von der formalen und kausalen Genese der schleimig verquollenen zylindrischen Figuren in den Cylindromen hat sich zwar für den Kenner des Gegenstandes unmißverständlich gegen einige andersartige, im Schrifttum vorgetragene Deutungen gerichtet. Da wir aber von einem ausdrücklichen Hinweis auf diese andersartigen Deutungen so gut wie abgesehen haben, erscheinen für einen breiteren Leserkreis die folgenden abschließenden Betonungen nicht ohne Nutzen:

1. Der Schleim verdankt seine Herkunft keiner ordinären apikalen Sekretion von seiten des Geschwulstepithels hinein in drüsige, auf diese Weise erst gebildete Räume innerhalb der Geschwulstzellhaufen mit Durchbruch nach außen ins umgebende Stroma[1].

2. Das zellig-faserige Mesenchym in den schleimig verquollenen zylindrischen Figuren ist bodenständig und zeigt Auflösungserscheinungen in Form der Histolyse; es ist nicht nachträglich aus dem Stroma an der Oberfläche der Geschwulstzellhaufen in den Schleim der zylindrischen Figuren eingedrungen[37].

3. Die dem Epithel entstammende Schleimansammlung im Gallertkrebs der Mamma ist mit der schleimigen Verquellung des Interstitiums der Cylindrome nicht vergleichbar[38, 40].

VII. Die Argyrophilie des Geschwulstgewebes

In den von uns untersuchten Cylindromen erwies sich ein mengenmäßig wechselnder, gegebenenfalls erheblicher Anteil des epithelialen Geschwulstgewebes als *argyrophil gekörnt* (Abb. 12), der Rest im hingezogenen Ablauf des Versilberungsverfahrens als gebräunt mit nur angedeuteter Argyrophilie. Die Form der Zellen erscheint hierbei rundlich-eckig, schwach verästelt oder lang ausgezogen, spindelig.

Argentaffin gekörnte Geschwulstzellen kamen in unserem Untersuchungsgut *nur sehr vereinzelt* zur Beobachtung; es läßt sich vorerst nicht ausschließen, daß es sich hierbei um das obenerwähnte eisenfreie Pigment und Propigment (s. S. 28) gehandelt hat. Da wir das Cylindrom als eine besondere Erscheinungsform des carcinoiden Geschwulsttypus werten, erscheint auf alle Fälle sehr bemerkenswert, daß ein typisch gebautes *argentaffines Carcinoid* der Glandula parotis kürzlich (1958) von Nicod beschrieben wurde.

VIII. Der Nervengehalt der Cylindrome

Überraschend für eine epitheliale Geschwulst und ungemein eindrucksvoll ist ein ungewöhnlich reicher Gehalt der Cylindrome an gewuchertem Nervengewebe. Ein einfacher Hinweis auf das Vorkommen von Nervenfasern im Cylindrom liegt übrigens im Schrifttum bereits vor[70]. In unseren Schnitten handelt es sich in den Randgebieten, aber auch im inneren Bereich der Geschwülste sowohl um hyperplasierte

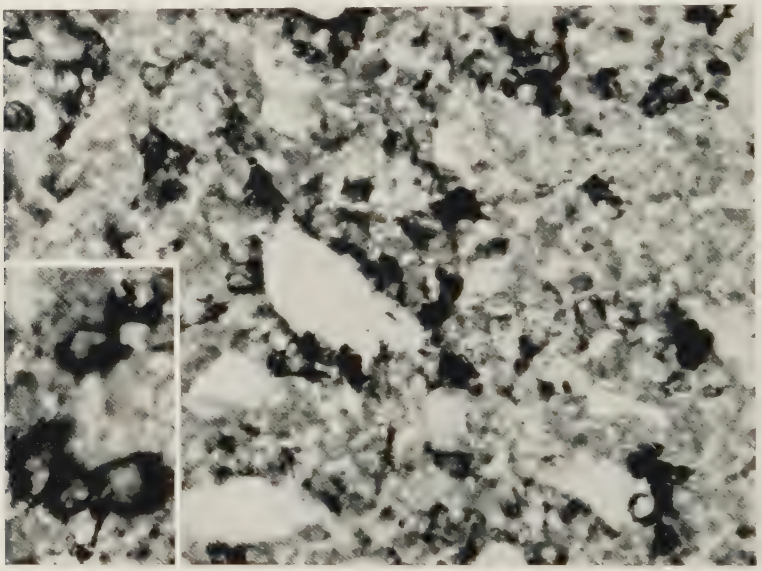


Abb. 12. 46jährige Frau. (Pathologisches Institut der Universität Göttingen. U.-Nr. 1680 1957.) Formol. Gefrierschnitt. Versilberung nach Llombart-Jabonero (genormtes Verfahren). Vergr. 405 ×. *Cylindrom* der Glandula parotis. Zahlreiche Elemente des Geschwulstepithels *argyrophil gekörnt*, im Ausschnitt links unten bei 810 × Vergrößerung wiedergegeben

plexusartige gröbere Geflechte gebündelter Nervenfasern als auch um zartere neurale Endformationen, die varicös und wie feingestrickt (vacuolig) erscheinen und mit den Geschwulstzellhaufen in inniger Berührung stehen (Abb. 13). Die ausführliche Beschreibung der Befunde soll andernorts erfolgen.

In diesem Zusammenhang erscheint die früheinsetzende Schmerzhaftigkeit der Cylindrome klinisch bemerkenswert[59], und pathohistologisch ist bemerkenswert das ungewöhnlich häufige Eindringen des Geschwulstgewebes in Nervenbündel[58], förmlich als Ausdruck einer Neurotropie, gefolgt von einem Fortwuchern des Geschwulstgewebes in diesen Bahnen.

IX. Der Ausgangspunkt

Die gestaltliche Ähnlichkeit des Cylindromes der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches mit dem argyrophilen bronchialen

Cylindrom[28,29] ist enorm. Nun ist aber das bronchiale Cylindrom unseres Erachtens nur eine besondere Erscheinungsform des bronchialen Carcinoides, und dessen Genese nimmt offenkundig nicht von einer ordinären adenomerenartigen Sprossung wie das bronchiale mucipare Adenom, sondern in der besonderen Form einer Endophythie des örtlichen basilaren Helle-Zellen-Organes (— der örtlichen peripheren endokrinen [parakrinen] Drüse) ihren Ausgang[18,19,28,29]. Die Annahme liegt

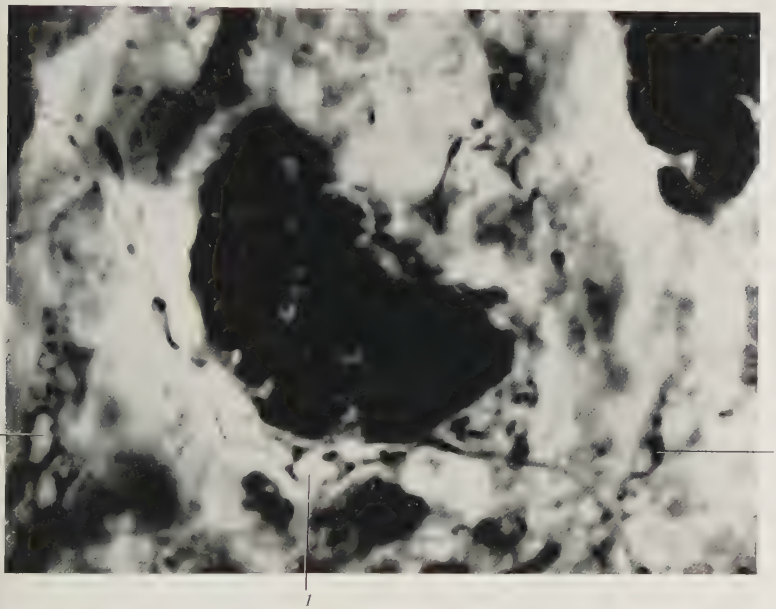


Abb. 13. Frau, Alter nicht angegeben. U.-Nr. 1261/1952. *Cylindrom* der Glandula parotis. Formol. Gefrierschnitt. *Versilberung* nach Lombart-Jabonero (genormtes Verfahren). Vergr. 1350 ×. Neurale Hyperplasie im Geschwulstgewebe. *1*, *1'*, *1''* neurale Endformationen, zum Teil grob vacuolisiert, bei *1* mit einem epithelialen Geschwulstzellhaufen in inniger Berührung stehend

demnach auf der Hand, daß sich auch die Entwicklung der Cylindrome der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches in Form einer Endophytie des örtlichen basilaren Helle-Zellen-Organes einleitet.

Das Helle-Zellen-Organ der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches[13,17] besteht aus „mehr an der Basis als an der Lichtung" gelegenen epithelialen Elementen, die sich verstreut sowohl im Epithel der großen bis kleinen Ausführungsgänge wie auch in den Endstücken vorfinden, hier als myoepitheliale Elemente oder als Korbzellen benannt. Es scheint, daß der endophytische Ausgangspunkt der Cylindrome eher in die größeren und mittleren Ausführungsgänge zu verlegen ist; bei den Cylindromen der Mundschleimhaut kommt wohl auch das basilare Helle-Zellen-Organ im Deckepithel als Ausgangspunkt in Frage.

Das Helle-Zellen-Organ der Schleim- und Speicheldrüsen des menschlichen Kopfbereiches ist weder argentaffin noch argyrophil. Wohl aber sind die Korbzellen

der hinteren Speicheldrüsen gewisser Tintenfische sowohl argentaffin wie chromaffin (s. u.). Ein argyrophiles und argentaffines Pigment und Propigment kommt übrigens in den Korbzellen älterer Menschen zu wiederholten Malen vor und ist offenbar als Endprodukt eines besonderen Stoffwechselablaufes in diesen Elementen zu werten.

Daß unter abwegigen Umständen auch das Helle-Zellen-Organ der Schleim- und Speicheldrüsen des menschlichen Kopfbereiches eine argentaffine Körnelung auszuarbeiten vermag, zeigt das vorhin (s. S. 43) erwähnte, von Nicod beschriebene argentaffine Carcinoid der Glandula parotis.

X. Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Extrakten des Cylindromes

Da wir das Cylindrom vom soliden Adenom als der Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors ableiten, um vieles mehr noch deshalb, weil wir das Cylindrom nur für eine besondere Erscheinungsform der carcinoiden Geschwulsttype halten, versteht es sich von selbst, daß wir die vornehmliche Lebenstätigkeit auch seines Geschwulstgewebes in der Erzeugung eines besonderen endokrinen (parakrinen) Wirkstoffes vermuten.

Von ärztlicher Seite wird seit langem auf Grund klinischer Beobachtungen eine endokrine (hämokrine) Tätigkeit der großen Kopfspeicheldrüsen angenommen. Neuerdings haben japanische Forscher aus Extrakten boviner Kopfspeicheldrüsen ein hormonal wirksames Protein gewonnen und als Parotin bezeichnet (Ito 1954)[9,10,63,64].

Wir haben selber kürzlich mit Herrn Dr. R. Stiebitz, Assistenten der Kieferstation (Leiter: Prof. Dr. R. Ullik) der I. Chirurgischen Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. L. Schönbauer), zwei an der Kieferstation operierte Cylindrome mit *argyrophil* gekörntem Geschwulstgewebe dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke) mit der Bitte um pharmakodynamische Untersuchung der Extrakte übergeben. Serotonin war in den Extrakten nicht nachweisbar, auch kein sonstiger pharmakodynamisch auffälliger Stoff (Dr. O. Hornykiewicz).

Wir setzen diese Untersuchungen fort. Nach unseren Erfahrungen am bronchialen Carcinoid scheint nämlich nicht die weniger spezifische *Argyrophilie*, sondern erst die ungleich spezifischere *Argentaffinität* des Geschwulstepithels einen Serotoningehalt erwarten zu lassen.

Bei gewissen Tintenfischen ist eine Endokrinie des Korbzellenorganes in den hinteren Speicheldrüsen evident. Seine Elemente sind nämlich, wie oben erwähnt, argentaffin und chromaffin[65], und im Extrakt aus diesen Drüsen sind erhebliche Mengen von Serotonin (700—2000 γ/g frisches Gewebe) nachgewiesen worden neben Tyramin, Octopamin, Histamin, die so wie das 5-Hydroxy-Tryptamin der Gruppe der Äthylamine angehören[12].

Hinsichtlich der dem Cylindrom zusätzlich eigentümlichen gestaltlichen und damit auch biologischen Note in Form der schleimigen Durchtränkung und Verquellung des Interstitiums ohne schleimige Histolyse des Geschwulstepithels wirft sich, wie bereits früher ausgeführt, die

Frage auf, ob der besagte Wirkstoff durch Änderung der Capillarpermeabilität zum Austritt wäßriger Flüssigkeit mit Nachströmen von reichlich Mucopolysacchariden führe oder ob der Wirkstoff bzw. ein besonderer, gleichfalls epithelialer Faktor im Sinne eines Aktivators der mesenchymalen Hyaluronidase bei ihrer Tätigkeit als Mucinase und spreading factor mit am Werke sei.

Im Hinblick auf den ungewöhnlich reichlichen Gehalt der Cylindrome an gewucherten neuralen Formationen drängt sich die Erforschung der Extrakte hinsichtlich einer besonderen Beeinflussung des örtlichen, die Speichelsekretion regelnden Nervengewebes förmlich auf, nachdem vom 5-Hydroxy-Tryptamin, dem Wirkstoff der enteralen Carcinoide, die erregende Wirkung auf das örtliche Nervengewebe, hier im Sinne einer Steigerung der Motilität, bekanntgeworden ist[49].

Der auffällig hohe *Zinkgehalt* des enteralen und des bronchialen Carcinoides wirft naturgemäß die Frage nach einem etwaigen Zinkgehalt auch des Cylindromes auf, das wir, wie mehrmals betont, nur als eine besondere Erscheinungsform der carcinoiden Geschwulsttype werten.

Anmerkung. Hinsichtlich des zelligen Vorbildes des epithelialen Geschwulstgewebes erachten wir das Cylindrom für ein isomorphes (gleichförmiges)[27], gegebenenfalls für ein anisomorphes (ungleichförmiges)[27], jedoch nicht heterogenes (ungleichartiges)[27] Adenom und rechnen die innere Zellschicht der tubulären Formationen sowie die inselförmig entwickelten pflasterzelligen Elemente zur Variationsbreite der gestaltlichen Erscheinungsform des örtlichen endokrinen (parakrinen) Helle-Zellen-Organs. Exokrine schleimig sezernierende Zellen kommen im Cylindrom nicht vor.

XI. Zur Frage des eigenen Krankheitsbildes

Die Aufgabe subtiler ärztlicher Kunst scheint uns zu sein, zu klären, wie weit die Träger eines Cylindromes vielleicht eine besondere allgemeine Verfassung zeigen und ob sie vielleicht Krankheitszeichen aufweisen, die auf eine humoral-neurale Auswirkung des Geschwulstgewebes verdächtig wären.

Ein kleines Krankengut von 8 Cylindromfällen hat daraufhin zunächst Herr Dr. Dietz, Assistent der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. Frenzel), untersucht. Im allgemeinen waren auffällige Befunde kaum zu verzeichnen. Daß in 2 Fällen eine Rippenfellentzündung, einmal zusammen mit einer Lungenentzündung, durchgemacht worden war, ist vielleicht bemerkenswert im Hinblick auf die Häufigkeit der Lungenentzündung oder Rippenfellentzünduug in der Vorgeschichte des vulgären sog. Mischtumors Eine Fülle von Krankheitserscheinungen bot eine 64jährige Frau: Als Schulkind und noch einmal mit 30 Jahren Diphtherie. Im 38. Lebensjahr Kieferhöhlenempyem. Seit Ende der 30er Jahre habituelle Obstipation. Im 44. Lebensjahr Gebärmutteroperation wegen „Gebärmuttergewächs". Seit dem 44. Lebensjahr Magenbeschwerden mit Sodbrennen. Seit dem 57.—58. Lebensjahr Wallungen mit hochrotem Gesicht für einige Minuten und Schweißausbruch. Mit 60 Jahren nach Gebrauch von Gesichtspuder „Nesselfieberausschlag". Seit dem 60. Lebensjahr Hypertonie mit Werten über 200 mm Hg bekannt; seit dieser Zeit gelegentlich Gleichgewichtsstörungen und diffuse Kopfschmerzen. Mit 60 Jahren im Anschluß an eine Erkältung eine Schwellung der rechten Wange und eine rechtsseitige Protrusio bulbi bemerkt. Wenige Monate später Exstirpation eines Cylindromes der rechten Nasen-

höhle. Nach der Operation die diffusen Kopfschmerzen nicht mehr aufgetreten, der Stuhlgang regelmäßig und beschwerdefrei. Bei der Nachuntersuchung 3 Jahre später kein Anhalt für ein Rezidiv; geringe beiderseitige Protrusio bulbi mit etwas Glanzauge.

Diese vorerst wenig ergiebigen ärztlichen Erhebungen bedeuten für uns, die wir uns auf gewichtige morphologische Befunde stützen, durchaus nicht Abschließendes in der ganzen Frage.

Auch unsere auf morphologischen Befunden fußende Voraussage einer Endokrinie des bronchialen Carcinoides hatte klinisch zunächst nur den Hinweis auf einen Fall mit bronchospastischen Erscheinungen, allergischer Belastung und Enteropathie zur Verfügung[24]; immerhin wurde dieser Hinweis von anderer Seite[8] unterstrichen durch den Bericht über die Häufigkeit der allergischen Belastung und der endokrin-nervösen Enteropathie in einem größeren Untersuchungsgut von Fällen mit Bronchuscarcinoid. Aber bereits 1 Jahr später konnten wir[32] gleichzeitig mit amerikanischen Untersuchern[62, 67] erhebliche Mengen von 5-Hydroxy-Tryptamin im Extrakt eines bronchialen Carcinoides nachweisen, und alsbald wurde in Fällen von Bronchuscarcinoid sozusagen als letztes Glied der Beweiskette auch das sog. Carcinoidsyndrom mit flush, Diarrhoen, vermehrter Ausscheidung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure durch den Harn und Endokardfibrose, bezeichnenderweise der *linken* Herzhälfte, beobachtet[3, 4, 46, 56, 69].

XII. Die maligne Ausartung des Cylindromes

Nach Foote und Frazell[33] entwickeln sich in 30% der Fälle von Cylindrom der großen Kopfspeicheldrüsen Lymphknotenmetastasen am Hals und in ungefähr der Hälfte der Fälle Fernmetastasen in Lunge und Knochen, in den Baucheingeweiden, im Gehirn und in der Haut. Doch ist der Krankheitsablauf selten rapid tödlich. Meistens gehen viele Rezidive der allgemeinen Metastasierung voraus. Auch besteht der Tumor vor der Krankenhausaufnahme im Durchschnitt bereits 5—7 Jahre, gelegentlich sogar 15—20 Jahre, fallweise allerdings nur $^1/_2$—1 Jahr. Als Erfolg einer verhältnismäßig konservativen operativen Behandlung wird angegeben, daß nach 5 und mehr Jahren 25% der Patienten rezidivfrei waren.

Pathohistologisch ist bemerkenswert, daß nach Angaben des Schrifttumes[36] das maligne Verhalten des Cylindromes als Rezidiv oder als Metastase in zweierlei Formen sich vollzieht. Entweder behält das Geschwulstgewebe den histologischen Typus des Cylindromes mit wohlgekennzeichneten zylindrischen Figuren bei, oder es wechselt über in den Typus des ordinären soliden Carcinomes ohne zylindrische Figuren, mit Kernpolymorphie und reichlich Mitosen. Beim Vorliegen des typischen histologischen Bildes eines Cylindromes im ersten Operationspräparat ist demnach eine bündige Voraussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung nicht möglich.

Gewisse solide Carcinome der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches ohne zylindrische Figuren werden im Schrifttum als primär maligne Cylindrome geführt[36]. Sie sind nicht Gegenstand vorliegenden Aufsatzes und sollen später abgehandelt werden.

XIII. Zum einschlägigen Schrifttum

Die Eigenart des Cylindromes hat Billroth (1856) als erster erkannt, doch hat er sich in seiner Auffassung in einer späteren Arbeit (1859) durch unzutreffende Einwände Volkmanns beirren lassen. Die klare und zutreffende Darstellung des histologischen Aufbaues der Cylindrome mit drüsigen Gängen und interstitieller Schleimansammlung verdanken wir im deutschen Schrifttum erst G. Herzog (1921) (s. Malassez im französischen Schrifttum), und seither hätte man im deutschen Schrifttum mit zureichender Begründung von einem Billroth-Herzog-Tumor sprechen können. Herzogs Arbeit enthält auch eine kritische Wiedergabe des wesentlichen Inhaltes und damit auch des Verdienstes der älteren einschlägigen Veröffentlichungen des deutschen Schrifttums.

Gleichwohl leidet das heutige Schrifttum noch immer darunter, daß der Begriff des Cylindromes im Sinne des Billroth-Herzogschen Tumors gegebenenfalls unklar oder sogar mißverständlich gehandhabt wird, woran wir selber in einem unserer jüngsten Aufsätze nicht unbeteiligt erscheinen[25, 26]. Im wesentlichen dürften die diesbezüglichen Mißverständnisse des Schrifttums, denen anscheinend ganze Schulen unterliegen, in folgendem bestehen: Einmal hält man hyaline Scheiden um Geschwulsthaufen und Geschwulststränge zu Unrecht für hinreichend, um von Cylindromen zu sprechen; sie kommen in unterschiedlichen Geschwulstarten vor (s. S. 33). Ein andermal glaubt man, abermals zu Unrecht, sich berechtigt, Geschwülste mit zylindrischen schleimigen Ausgüssen in echten drüsigen Gängen mit epikaler Sekretion Cylindrome nennen zu dürfen. Die Quelle vieler dieser Mißverständnisse ist vielleicht letzten Endes in der Darstellung E. Kaufmanns[11], die er in seinem von der ganzen medizinischen Welt benützten Lehrbuch (l. c., S. 166) gab, zu suchen, insofern als er die zylindrischen Massen in drüsenschlauchähnlichen (tubulösen) Bildungen schildert, die echten drüsigen Gänge im Cylindrom jedoch überhaupt nicht erwähnt. So oder ähnlich dürfte es sich wohl erklären, daß in der jüngsten Neubearbeitung des Lehrbuches (11. und 12. Auflage, 1955)[53] auf den Abbildungen, auf die zur Bebilderung der Bezeichnung Cylindrom der Speicheldrüsen verwiesen wird (l. c., S. 894—895, Abb. 340—343), vulgäre Speicheldrüsenmischtumoren wiedergegeben werden mit, wenn man will, zylinderförmigen Sekretausgüssen in der Lichtung echter drüsiger Gänge, wobei naturgemäß die wahren cylindromatösen Figuren eines Cylindromes in diesen Abbildungen, die keine Cylindrome wiedergeben, nicht zur Darstellung kommen können.

Zu Mißverständnissen kann auch leicht führen, daß die zylindrischen Figuren im Schrifttum wiederholt als schleimgefüllte *Hohlräume* bezeichnet werden, was unwillkürlich an drüsige Räume denken läßt, die sie nicht sind, und was überdies für jene zylindrischen Figuren, die zellig-faseriges Mesenchym, wenn auch in schleimiger Auflösung, enthalten, gar nicht zutrifft.

Ausdrücklich verwiesen sei an dieser Stelle auf die neuere Darstellung des Gegenstandes in dem ausgezeichneten Handbuchbeitrag von Rotter und Lapp sowie auf die Monographie von Langer und die länger zurückliegende handbuchmäßige Bearbeitung des Gegenstandes durch Lang.

Das Cylindrom der menschlichen Orbita

I. Untersuchungsgut

Wir verfügen über Material bzw. Schnitte von insgesamt 14 einschlägigen Geschwülsten, die fast ausschließlich in den Jahren 1950—1959 operativ gewonnen worden waren.

Zwei Schnitte entstammen der Sammlung von weiland Prof. Dr. M. Salzmann (Graz), 1 Fall der eigenen, II. Augenklinik der Universität Wien; 1 Schnitt ver-

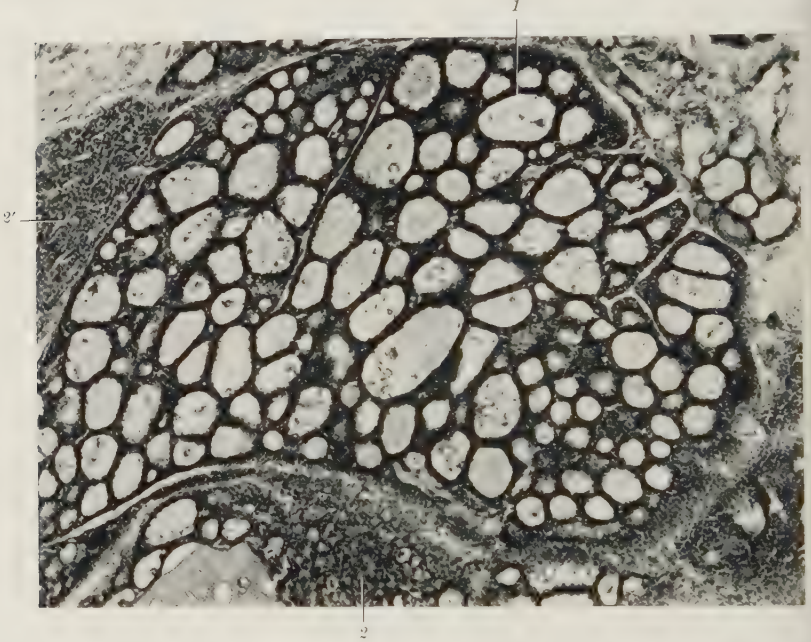


Abb. 14. 28jährige Frau. (II. Augenklinik der Universität Wien. Nr. 64/1958.) *Cylindrom* der Orbita. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 90 ×. Zahlreiche schleimig verquollene zylindrische Figuren (z. B. bei *1*). *2*, *2'* solide Formationen epithelialen Geschwulstgewebes ohne schleimige Verquellung des intercellulären Interstitiums

danken wir Herrn Prof. Dr. H. Harms (Direktor der Augenklinik der Universität Tübingen); 10 Schnitte Herrn Prof. Dr. A. B. Reese (Columbia University, New York).

II. Pathohistologie

Auch das Cylindrom der menschlichen Orbita (Abb. 14) ist argyrophil (Abb. 15) und reich an hyperplasierten neuralen Strukturen (Abb. 16). In seinem ganzen Aufbau sowie in den histologischen und histochemischen Eigentümlichkeiten sowohl des Geschwulstepithels als auch des Geschwulststromas stimmt das Cylindrom der Orbita mit dem Cylindrom der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches *im allgemeinen* so weitgehend überein, daß man aus dem mikroskopischen Bild der Cylin

drome der genannten Örtlichkeiten ihren Standort weder zu erkennen noch zu vermuten vermag, mit einer biologisch sehr bemerkenswerten Einschränkung.

1. Die scirrhösen Formationen. Ein erheblicher Teil der orbitalen Cylindrome weist nämlich im Bereich oftmals ausgedehnter Gebiete eine ausgesprochen scirrhöse Beschaffenheit auf mit schmalen Tra-

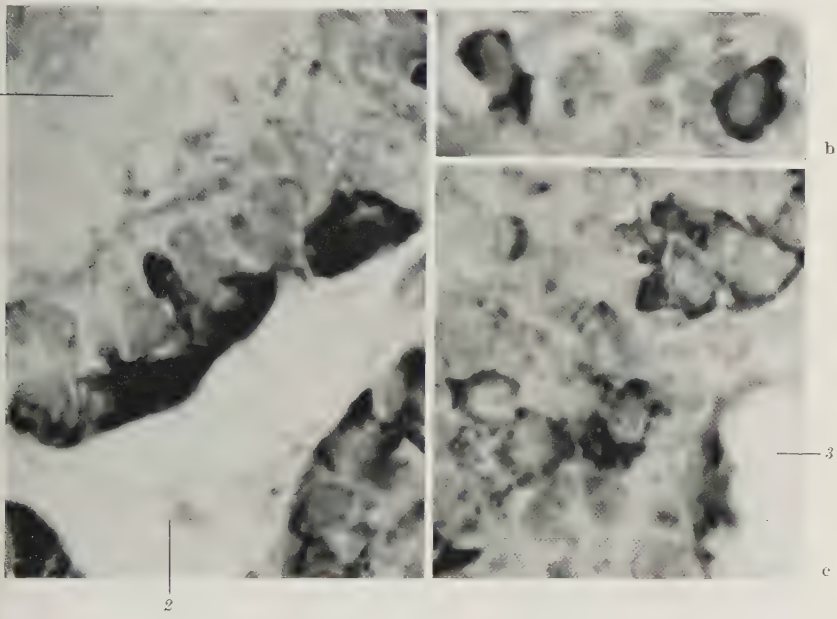


Abb. 15a—c. Der gleiche Fall wie in Abb. 14. *Cylindrom* der Orbita. Formol. Paraffin. *Versilberung* nach Bielschowsky-Gros (genormtes Verfahren). Vergr. 1350 ×. *Argyrophile Körnelung* zahlreicher Elemente des Geschwulstepithels. *1* Lichtung einer tubulären Formation. *2* Stroma. *3* Anschnitt einer zylindrischen Figur. In a basal in der epithelialen Auskleidung einer tubulären Formation gelegene argyrophil gekörnte Zellen mit sehr unregelmäßiger Kontur. In b und c vorwiegend rundlich-eckige, zum Teil leicht verästelte Elemente

bekeln des Geschwulstepithels inmitten eines kernarmen, mehr scirrhösen als hyalinen Stromas (Abb. 17) neben dem typischen Erscheinungsbild des Cylindromes im sonstigen Bereich der Geschwülste. Es ist schwer zu sagen, welches Zusammentreffen epithelialer und mesenchymaler Faktoren die ausgedehnten scirrhösen Geschwulstfelder entstehen läßt. Obwohl die partielle scirrhöse Beschaffenheit eine Eigentümlichkeit gerade der orbitalen Cylindrome darstellt, wäre man gefühlsmäßig eher geneigt, dem epithelialen Faktor eine größere fakultative Bedeutung als dem orbitalen Bindegewebe beizumessen, im Hinblick auf die scirrhöse Form unter den Magenkrebsen sowie im Hinblick auf den sklerodermiformen Typus unter den Basaliomen der Haut, aber auch mit Rücksicht

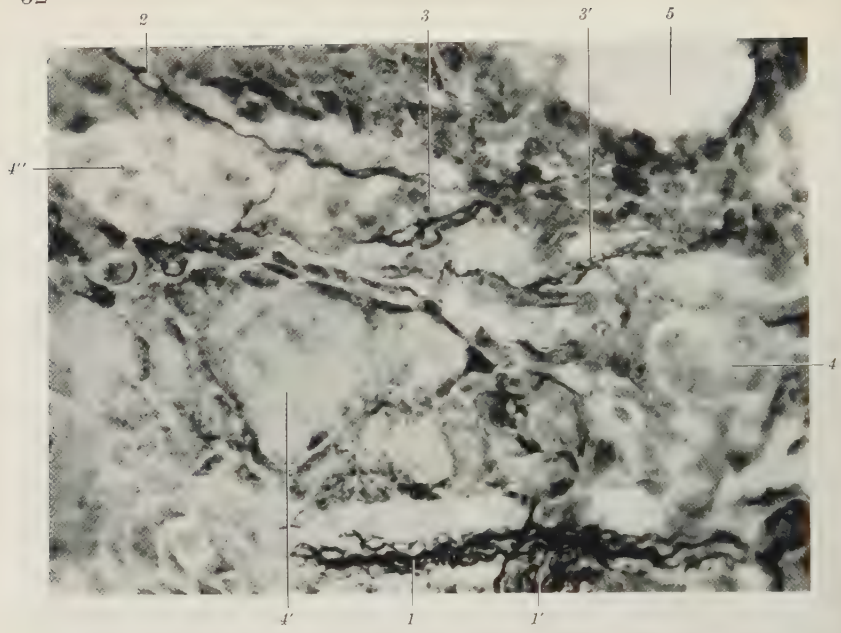


Abb. 16. Der gleiche Fall wie in Abb. 14. *Cylindrom* der Orbita. Formol. Paraffin. Versilberung nach Bielschowsky-Gros. Vergr. 540 ×. *Hyperplasierte neurale Formationen* im Geschwulstgewebe. *1, 1'* Nervenfaserbündel, sich überkreuzend. *2* varicöse Auftreibung eines Neuriten. *3, 3'* varicöse neurale Endformationen. *4, 4', 4''* epitheliales Geschwulstgewebe, z. T. schwach bräunlich getönt. *5* zylindrische Figur (corp oviforme)

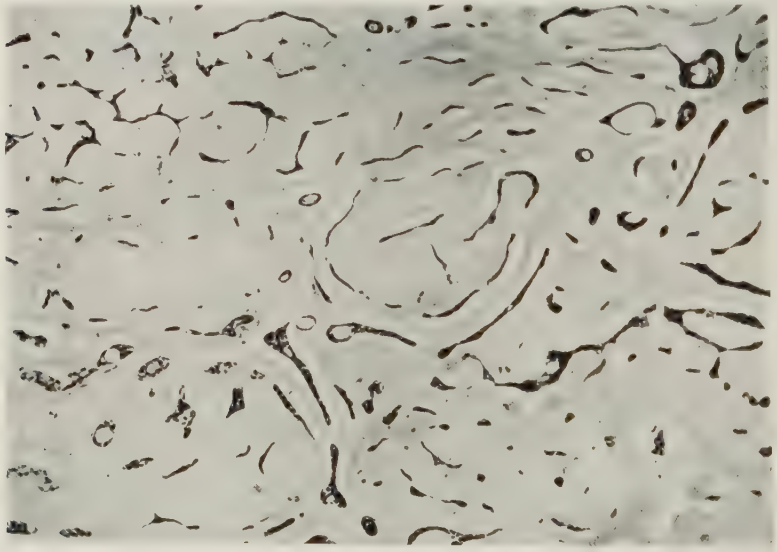


Abb. 17. 41jährige Frau. (Sammlung Prof. Reese, Nr. 443.) *Cylindrom* der Orbita. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 90 ×. Hochgradige scirrhös-hyaline Umwandlung des Interstitiums mit weitgehendem Schwund des Geschwulstepithels, das vielfach zu schmalen atrophischen Zellbändern vermindert erscheint

darauf, daß gewisse unterschiedliche Differenzierungen der epithelialen Geschwulstzellen in den Cylindromen (s. S. 28) anzeigen, daß in ihnen keineswegs mit einer uniformen Lebenstätigkeit des Geschwulstepithels zu rechnen ist.

2. Mit den cylindromatösen Strukturen der Cylindrome der Haut vergleichbare Befunde in einem orbitalen Cylindrom. Im orbitalen Cylindrom

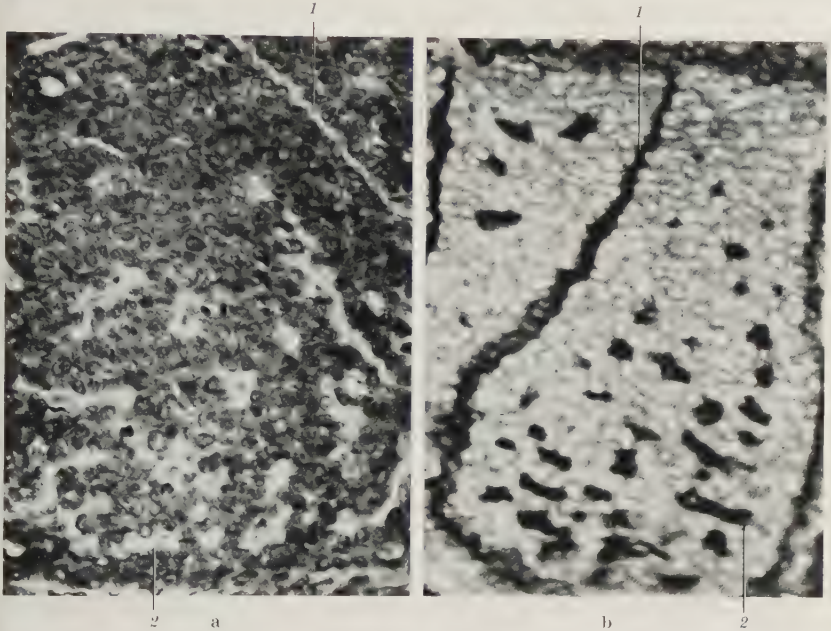


Abb. 18a u. b. Der gleiche Fall wie in Abb. 14. *Cylindrom* der Orbita. a Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 297 ×. b Formol. Paraffin. PAS-Reaktion. Vergr. 297 ×. *1* hyalin verdicktes Septum. *Hyalinablagerung im intercellulären Interstitium* solider epithelialer Zellhaufen, z. B. bei *2*

einer 28jährigen Frau fanden sich neben dem typischen Bild des Cylindroms mit klassisch geprägten schleimig verquollenen zylindrischen Figuren (s. Abb. 14) umschriebene Geschwulstfelder vor mit einer abweichenden Form der Hyalinablagerung im intercellulären Interstitium der Geschwulstzellhaufen, die an jene Form der Hyalinablagerung gemahnte, die für die typischen Cylindrome der Haut als kennzeichnend gilt.

Auch das Cylindrom der *Haut* ist nur eine besondere Erscheinungsform der carcinoiden Geschwulsttype der Örtlichkeit, die hier seit langem auf Grund der Arbeiten KROMPECHERs als Basaliom, bei maligner Ausartung als Basalzellencarcinom bezeichnet wird.

Insofern, als die Zellen des Stratum basilare das zellige Vorbild des Geschwulstepithels darstellen, ist die Bezeichnung an sich richtig; sie wird aber vielfach

durch die weitverbreitete Meinung entwertet, daß die Zellen des Stratum basilare die generativen Ersatzzellen der Epidermis seien. Das sind sie nicht; es handelt sich vielmehr um Zellen mit besonderer Lebenstätigkeit, wie allein schon ihr Gehalt an Pigment und Propigment anzeigt. Unseres Erachtens gehören sie dem Helle-Zellen-System an und bilden das endokrine (parakrine) Helle-Zellen-Organ der Haut.

Im cutanen Basaliom erfährt das geschwulsteigene Stroma[41] mannigfache Arten der pathischen Umformung[34, 41, 55]. In jener Basaliomtype,

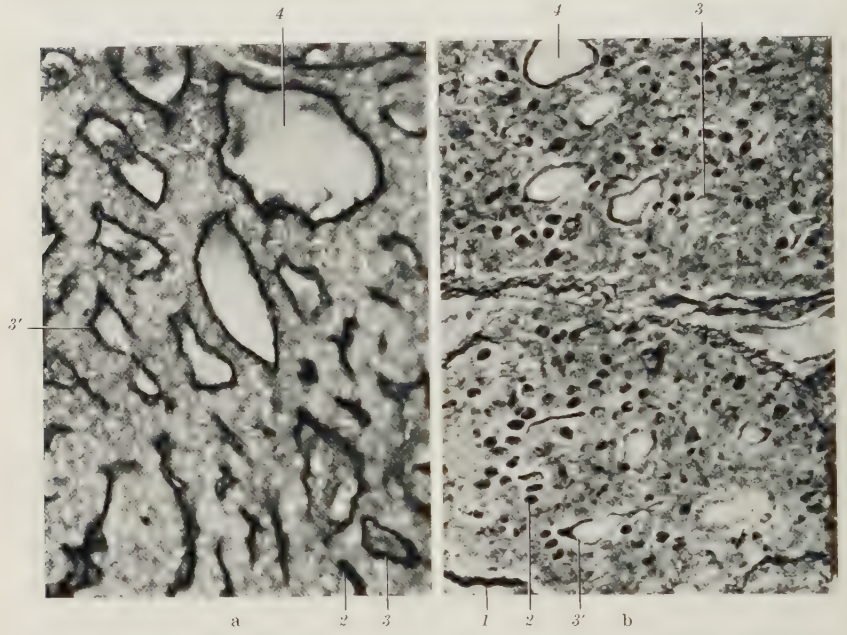


Abb. 19a u. b. Der gleiche Fall wie in Abb. 14. *Cylindrom* der Orbita. a Formol. Paraffin. PAS-Reaktion. Vergr. 297 ×. b Formol. Paraffin. Gitterfaserfärbung nach Pap. Vergr. 297 ×. *1* hyalin verdicktes Septum. *2* Hyalinablagerung im intercellulären Insterstitium solider epithelialer Geschwulstzellhaufen. *3* in Gang befindliche, *3'* weiter fortgeschrittene, *4* weit fortgeschrittene schleimige Verquellung des Hyalins

die als das klassische Cylindrom der Haut gilt, kommt es zur Hyalinablagerung an der Oberfläche und im Inneren der epithelialen Geschwulsthaufen und Geschwulststränge. Die oberflächliche Hyalinablagerung mutet glashautartig an, die Hyalinablagerung im Inneren vollzieht sich im intercellulären Interstitium in Form bandförmiger, netzig zusammengeschlossener Strukturen. Vollentwickelte, perlenschnurartige hyaline zylindrische Figuren entwickeln sich hierbei kaum; eine nachträgliche schleimige Verquellung tritt in der Hyalinablagerung der cutanen Cylindrome selten und auch dann nur im Bereich winziger Stellen ein.

Das Hyalin bleibt, wie erwartet, ungefärbt bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung infolge des Fehlens von sauren Mucopoly-

saccharide und tönt sich sattrot bei Anstellung der PAS-Reaktion auf Grund seines reichen Gehaltes an neutralen Mucopolysacchariden (Glykoproteiden, Mucoproteiden); bei Vornahme einer Gitterfaserfärbung (Gomori, Pap) erscheint es im Inneren der Zellhaufen blaßbräunlich und schwarz gepunktet, an der Oberfläche der Zellhaufen hingegen blaßbräunlich mit geschwärzten, parallelen und dicht gelagerten Gitterfasern in einer inneren Schicht, die im Querschnitt wie gezähnt erscheint.

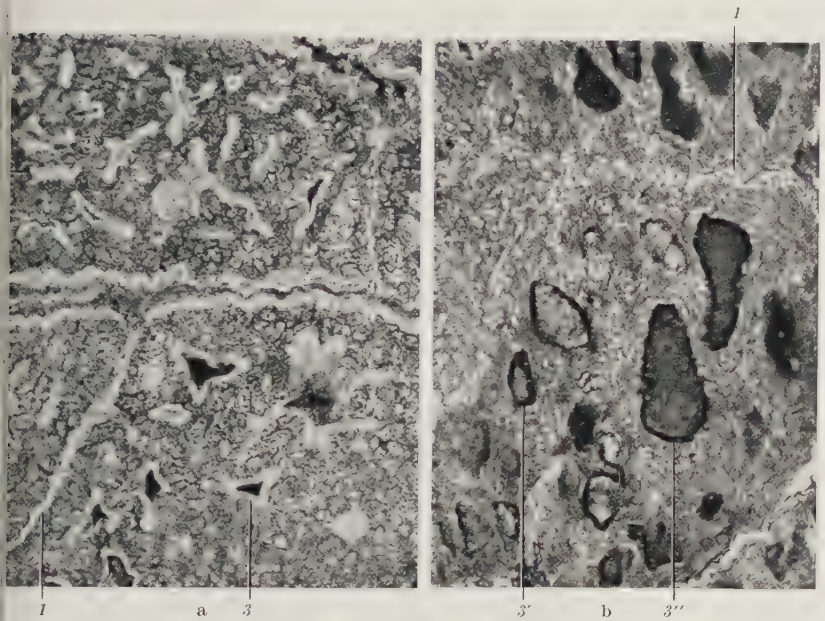


Abb. 20a u. b. Der gleiche Fall wie in Abb. 14. *Cylindrom* der Orbita. a und b Formol. Paraffin. Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch. Vergr. 297 ×. 1 Septum. *2 Hyalinablagerung* im intercellulären Interstitium solider epithelialer Geschwulstzellhaufen. *3* in Gang befindliche, *3'* weiter fortgeschrittene, *3''* weit fortgeschrittene schleimige Verquellung des Hyalins

Mit dieser für das typische Cylindrom der Haut sehr kennzeichnenden Form der Hyalinablagerung weist die Hyalinablagerung in dem eingangs angeführten orbitalen Cylindrom eine bemerkenswerte Ähnlichkeit auf (Abb. 18—20). Identisch ist sie mit ihr nicht. Hier ist vielmehr der hyaline Mantel um die Geschwulstzellhaufen und Geschwulstzellstränge nur gering entwickelt, vor allem aber hat sich in weiten Gebieten des orbitalen Cylindromes eine schleimige Verquellung des hyalinen intercellulären Interstitiums bis zur Entwicklung wohlgekennzeichneter zylindrischer Figuren (s. Abb. 14) vollzogen.

3. Zur Klinik des orbitalen Cylindromes. Mit Rücksicht auf die kurze Beobachtungszeit eines Teiles unserer Fälle, vor allem aber, weil die

Klarstellung des weiteren Krankheitsverlaufes der in der Welt verstreuten Patienten allein schon einer viele Zeit beanspruchenden brieflichen Korrespondenz bedarf, sehen wir an dieser Stelle vorerst von einem Bericht über den Gegenstand ab.

Wir wollen vielmehr später im Zusammenhang das Krankheitsbild der unterschiedlichen Typen epithelialer Geschwülste der menschlichen Orbita darstellen unter besonderer Berücksichtigung ihrer biologischen Dignität sowie der Frage nach dem etwaigen Vorkommen endokrinnervös deutbarer Krankheitszeichen bei gewissen Geschwulsttypen.

Ergebnisse

An der Peripherie unseres Körpers gibt es 1. exokrine, 2. endokrine (parakrine) und 3. heterogene (exokrin-endokrine) Adenome. Der klassische, gut studierte Typus des peripheren endokrinen (parakrinen) Adenomes ist das chromaffine, argentaffine und argyrophile Carcinoid des Magen-Darmschlauches; selten einmal ist es ein heterogenes Adenom[27]. Sein Muttergewebe, bzw. sein zelliges Vorbild im Mutterboden ist das gastroenterale chromaffine, argentaffine und argyrophile Gelbe-Zellen-Organ (= das endokrine [parakrine] Helle-Zellen-Organ des Magen-Darmschlauches; = die periphere endokrine [parakrine] Drüse des Magen-Darmschlauches; = das enterochromaffine Zellsystem der italienischen Autoren). Sein definierter Wirkstoff ist das 5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin, Enteramin).

Der sog. Mischtumor der Tränendrüse, der Schleim- und Speicheldrüsen des menschlichen Kopfbereiches umfaßt 3 Typen: 1. das tubulär-solide und solide Adenom, 2. den vulgären Mischtumor, 3. das Cylindrom. Das tubulär-solide und solide Adenom besteht aus tubulär-soliden und soliden epithelialen Formationen von plexiformem bis reteförmigem Aufbau mit fallweiser Entwicklung minuziöser drüsiger Lichtungen in den soliden Haufen und Strängen des Geschwulstepithels. Es stellt die Grundform unter den 3 Typen des Mischtumors dar und ist dem gastroenteralen Carcinoid analog. Sein Muttergewebe bzw. sein zelliges Vorbild im Mutterboden ist das örtliche basilare Helle-Zellen-Organ, das im Bereich der Drüsenendstücke sich passend als Korbzellenorgan bezeichnen läßt.

Aus der Grundform des tubulär-soliden und soliden Adenomes geht das Cylindrom hervor, und schon allein aus diesem Tatbestand versteht es sich, daß wir das Cylindrom nur als eine besondere Erscheinungsform des carcinoiden Geschwulsttypus werten.

Es unterscheidet sich von der Grundform durch ein eigenartiges pathisches Geschehen im intercellulären Interstitium sowohl der soliden epithelialen Geschwulstzellhaufen und Geschwulstzellstränge wie auch der soliden epithelialen Zellmäntel der tubulären Formationen. Dieses pathische Geschehen ist im wesentlichen gekennzeichnet durch schleimige Verquellung. Die wechselnde gestaltliche Erscheinungsform des schleimig verquollenen Interstitiums hängt damit zusammen, daß der

Zustand des Interstitiums vor dem Eintritt der schleimigen Verquellung nicht immer der gleiche ist. Es kann unter gewöhnlichen Verhältnissen bestehen aus ungeformter Grundsubstanz oder aus geformter, gitterfaseriger Grundsubstanz mit oder ohne Beimengung von Bindegewebszellen oder aus einem lockeren, gefäßführenden Bindegewebe; unter abwegigen Verhältnissen erfährt es häufig eine hyaline Entartung mit Einlagerung reichlicher neutraler Mucoproteide und Glykoproteide. Besonders aus der schleimigen Verquellung dieser Hyalinablagerung, jedoch nicht ausschließlich auf diese Weise, entwickeln sich die typischen sog. zylindrischen Figuren des Cylindromes. Sie bilden ein labyrinthartiges Netz, das durch die soliden epithelialen Geschwulstformationen hindurchgesteckt erscheint. Das Netz kann an den Knotenpunkten knollig aufgetrieben sein; dann muten die Zylinder perlenschnurartig im Längsschnitt, rundlich-eiförmig (corps oviformes) im Querschnitt an.

Verursacht ist die schleimige Verquellung durch die Anreicherung des Interstitiums mit hydrophilen sauren chromotropen Mucopolysacchariden. Sie sind mesenchymaler Natur, wie ihre Depolymerisation durch Hyaluronidase im Gewebsschnitt unter Verlust der Chromotropie lehrt (Propst). Die Anreicherung mit den sauren Mucopolysacchariden läßt sich erklären durch fermentative Freisetzung (Phanerose, Letterer) aus den Mucoproteiden und Glykoproteiden des Interstitiums oder durch vermehrten Zustrom von Baustoffen aus dem Blute. Ein wäßriger Zustrom aus dem Blut findet zweifelsohne im cystischen Cylindrome statt. Beim Zustandekommen der schleimigen Verquellung des Interstitiums ist das Geschwulstepithel mit seinen parakrinen Wirkstoffen offenkundig mit am Werke, vielleicht im Sinne eines Aktivators von Enzymen des Interstitiums.

Die Zellen der soliden epithelialen Geschwulstformationen sind klein, mit dunklen Kernen oder plasmareicher, rundlich-eckig, mit größeren lichten Kernen; dazwischen gibt es alle Übergänge. Die innere Zellschicht der tubulären Formationen und die zellige Umrahmung minuziöser drüsiger Gänge inmitten solider Geschwulsthaufen wird gebildet von kurzprismatischen Elementen oftmals mit cuticularen Säumen oder fädigen Sekretionserscheinungen am apicalen Zellende; Schleimzellen (Becherzellen) kommen nicht vor. Im Hinblick auf das Vorhandensein dieser echten drüsigen Räume[37] mit apicaler Sekretion in den Cylindromen ist es unpassend und irreführend, wenn die zylindrischen Figuren im Schrifttum zu wiederholten Malen als drüsenartige Hohlräume bezeichnet werden. Fallweise können in den soliden Formationen der Cylindrome winzige Inseln eines konzentrisch geschichteten Pflasterepithels ohne Verhornung sich entwickeln.

Fallweise enthält das Geschwulstepithel Glykogen, mitunter in großen Mengen.

Ein wechselnd großer Teil des Geschwulstepithels weist eine argyrophile Körnelung auf. Im Hinblick auf das von Nicod beschriebene argentaffine Carcinoid der Glandula parotis erscheint auch eine fallweise argentaffine Körnelung des Geschwulstepithels der Cylindrome nicht unmöglich. Gegebenenfalls begegenet man in den Geschwulstzellen einem argyrophilen und argentaffinen Pigment und Propigment, das wohl als Derivat der von uns vermuteten Wirkstoffe zu werten ist.

Die Cylindrome sind häufig und frühzeitig schmerzhaft; vielleicht steht damit der Reichtum der Geschwülste an hyperplasierten neuralen Formationen sowie das oftmalige Eindringen des Geschwulstgewebes in Nervenfaserbündel der Örtlichkeit im Zusammenhang.

Ein Gebot der Stunde ist unseres Erachtens die Untersuchung des Extraktes von Cylindromen auf hormonale Wirkstoffe, Enzyme und Spurenelemente sowie die ärztliche Fahndung nach hormonal-neural deutbaren Krankheitszeichen bei den Trägern der Geschwülste.

Anmerkung. Der Umstand, daß wir im vorliegenden und in den folgenden Teilen unserer Arbeit „Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita" auch Geschwulsttypen abhandeln, die in einem nicht geringen Hundertsatz maligne auszuarten vermögen, bedarf einer näheren Erklärung, hier zunächst hinsichtlich des Cylindromes.

Zwar haben, wie oben ausgeführt, amerikanische Autoren gezeigt, daß das Cylindrom der Schleim- und Speicheldrüsen etwa in der Hälfte der Fälle das Schicksal der Träger besiegelt. Dennoch können uns wir nicht dazu verstehen, die Cylindrome unter die Carcinome einzureihen und als solche zu bezeichnen, da wir bei jeder Geschwulstart mit nur fallweise malignem Verlauf auf Grund morphologischer und klinischer Tatbestände es vielmehr für richtig finden, zwischen 1. einer benignen, 2. einer benignen, sekundär malignen und 3. einer primär malignen Type zu unterscheiden. Dem zufolge unterscheiden wir in vorliegendem Zusammenhang zwischen 1. dem Cylindrom (dem Gegenstand unseres Aufsatzes), 2. dem Cylindrom mit sekundärer maligner Ausartung, und 3. der primär malignen Erscheinungsform der Geschwulsttype, die, wie wir glauben, oftmals unter dem Bilde des Basalzellencarcinomes in Erscheinung tritt. Über diese malignen Verlaufsformen werden wir in einem späteren Aufsatz genauer berichten.

Ähnlich haben wir anderenorts unterschieden zwischen 1. dem benignen drüsigen Darmpolypen, 2. dem drüsigen Darmpolypen mit sekundärer carcinomatöser Ausartung, und 3. dem primären polypösen Adenocarcinom des Darmes; oder: zwischen 1. dem benignen Darmcarcinoid, 2. dem benignen, sekundär maligne ausartenden Darmcarcinoid, und 3. dem primären soliden Darmcarcinom, als der primär malignen Erscheinungsform der Geschwulsttype.

Wir können uns auch nicht dazu verstehen, das Cylindrom als Semimalignom zu bezeichnen. Das geschieht weniger wegen der Häß-

lichkeit der Wortbildung als vor allem deshalb, weil die Geschwulstarten mit nur fallweiser maligner Ausartung hinsichtlich der Häufigkeit dieser malignen Ausartung eine fließende Reihe von wenigen Prozent z.B. drüsiger Darmpolyp, Carcinoid, Hypernephrom) bis zu 50% und mehr (z.B. Cylindrom der Schleim- und Speicheldrüsen) darstellen, in der es schwer fällt, ja unmöglich erscheint, zu entscheiden, von welchem Hundertsatz aufwärts die Bezeichnung Semimalignom angebracht sei. Ungleich fruchtbringender als die Einführung der Bezeichnung Semimalignom in die Nomenklatur scheint uns vielmehr zu sein, für jede einer fallweise malignen Ausartung fähigen Geschwulsttype zur wahren Kennzeichnung ihrer biologischen Dignität die Häufigkeit des Eintrittes der malignen Ausartung an einem großen, sorgfältig untersuchten Krankengut eigens in Prozenten zu errechnen.

Zusammenfassung

1. Der sog. Speicheldrüsenmischtumor umfaßt 3 Typen: 1. das tubulär-solide und solide Adenom, 2. den vulgären Mischtumor, 3. das Cylindrom.

2. Das tubulär-solide und solide Adenom ist die Grundform und dem enteralen Carcinoid analog. Aus ihm entwickelt sich das Cylindrom, das demnach nur eine besondere Erscheinungsform des carcinoiden Geschwulsttypus darstellt.

Das Cylindrom ist wesentlich gekennzeichnet durch die schleimige Verquellung des Interstitiums infolge Durchtränkung mit mesenchymalen sauren Mucopolysacchariden unter Entwicklung sog. zylindrischer Figuren sowie durch eine argyrophile Körnelung des Geschwulstepithels.

3. Notwendig erscheint die Erforschung der Extrakte von Cylindromen auf Wirkstoffe sowie die ärztliche Fahndung nach hormonal-neural deutbaren Krankheitszeichen bei den Trägern der Geschwülste.

4. Zwischen den Cylindromen der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches und den orbitalen Cylindromen bestehen pathohistologisch keine grundsätzlichen Unterschiede.

Literatur

[1] Albertini, A.v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart Georg Thieme 1955.

[2] Azzopardi, J., and O. Smith: Salivary gland tumors and their mucins. J. Path. Bact. **77**, 131 (1959).

[3] Bässler, R.: Karzinoidsyndrom bei Bronchialadenom. Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 351 (1959).

[4] Bernheimer, H., H. Ehringer, P. Heistracher und O. Kraupp: Ein Fall eines Karzinoides mit ungewöhnlicher Lokalisation und Symptomatik. Biochemisches Referat. Wien. klin. Wschr. **1959**, 924.

[5] Billroth, Th.: Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße. Die Cylindergeschwulst, S. 55—69. Berlin: G. Reimer 1856.

[6] Billroth, Th.: Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchows Arch. path. Anat. **17**, 357 (1859).
[7] Böck, J., u. F. Feyrter: Über das Epithélioma à double métaplasie. Wien. klin. Wschr. **1960**, 525.
[8] Buchberger, R.: Zur Klinik der Bronchuskarzinoide. Wien. klin. Wschr. **1958**, 625.
[9] Dietz, H.: Zur Frage der Endokrinie der Mundspeicheldrüsen. Wien. med. Wschr. **1955**, 420.
[10] Dietz, H.: Zur Frage der Endokrinie der großen Kopfspeicheldrüsen. Z. Laryng. Rhinol. **37**, 374 (1958).
[11] Duke-Elder, St.: Diseases of the lacrimal gland. In Textbook of Ophthalmology, vol. 5, p. 5254—5264. London: Henry Kimpton 1952.
[12] Erspamer, V.: Wirksame Stoffe der hinteren Speicheldrüsen der Octopoden und der Hypobranchialdrüse der Purpurschnecke. Arzneimittel-Forsch. **2**, 253 (1952).
[13] Feyrter, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
[14] Feyrter, F.: Über die Becherschen Zellhaufen (intertubulären Zellhaufen der Niere). Morph. Jb. **88**, 65 (1942).
[15] Feyrter, F.: Zur Normung der Silberimprägnation neuraler und nichtneuraler Gewebe. Virchows Arch. path. Anat. **320**, 551 (1951).
[16] Feyrter, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Wien: Wilhelm Maudrich 1951.
[17] Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien u. Düsseldorf: Wilhelm Maudrich 1953.
[18] Feyrter, F.: Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen. Z. mikr.-anat. Forsch. **61**, 73 (1954).
[19] Feyrter, F.: Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im Bronchialbaum des Menschen. Virchows Arch. path. Anat. **325**, 723 (1954).
[20] Feyrter, F.: Über den Mukoproteidnachweis mittels der Thionin-Einschlußfärbung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **93**, 442 (1955).
[21] Feyrter, F.: Zur Biochemie der Darmkarzinoide. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 151 (1956).
[22] Feyrter, F.: Zur Pathologie und Klinik des Darmkarzinoides. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1073.
[23] Feyrter, F.: Über Zellstudien mittels der Tupfenfärbung. I. Am Stroma der menschlichen Corpusmucosa. Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 364 (1957).
[24] Feyrter, F.: Zur Frage der Endokrinie des argyrophilen Helle-Zellen-Organs im menschlichen Bronchialbaum. Dtsch. med. Wschr. **1958**, 958.
[25] Feyrter, F.: Über das bronchiale Zylindrom (mucipares Adenom). Virchows Arch. path. Anat. **332**, 44 (1959).
[26] Feyrter, F.: Über die Unterscheidungsmerkmale zwischen dem bronchialen Carcinoid und dem bronchialen muciparen Adenom. Frankfurt. Z. **69**, 659 (1959).
[27] Feyrter, F.: Über einige Tatbestände im enteralen Karzinoid von allgemeiner Bedeutung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 369 (1960).
[28] Feyrter, F.: Über das bronchiale und das pulmonale Karzinoid. Über die bronchiale und die pulmonale Mikrokarzinoidose. Wien. klin. Wschr. **1960**, 386.
[29] Feyrter, F.: Über die Typen des bronchialen Adenomes. Zbl. allg. Path. path. Anat. (im Druck).
[30] Feyrter, F.: Zur Frage der Endokrinie des sog. Speicheldrüsenmischtumors. Dtsch. med. Wschr. (im Druck).

[1] Feyrter, F., u. H. Gottron: Über das Zylindrom der Haut. (In Vorbereitung.)
[2] Feyrter, F., G. Hertting u. O. Hornykiewicz: Über die biologische Wirksamkeit von Extrakten aus Bronchuskarzinoiden. Wien. klin. Wschr. **1959**, 317.
[3] Foote, F., and E. Frazell: Tumors of the major salivary glands. Atlas of tumor pathology. Sect. IV, fasc. 11. Washington: Armed forces institute of pathology 1954.
[4] Gottron, H., u. W. Nikolowski: Karzinom der Haut. In: Dermatologie und Venerologie, Bd. 4, S. 295—406. 1960.
[5] Hedinger, Ch., u. R. Gloor: Metastasierende Dünndarmkarzinoide, Tricuspidalklappenveränderungen und Pulmonalstenose — ein neues Syndrom. Schweiz. med. Wschr. **1954**, 942.
[6] Hertig, P.: Histologie und Prognose der Zylindrome. Oncologia (Basel) **10**, 91 (1957).
[7] Herzog, G.: Neue Beiträge zur Zylindromfrage. Beitr. path. Anat. **69**, 422 (1921).
[8] Herzog, G.: Über den Gallertkrebs der Brustdrüse. Tagg. der Mitteldtsch. Pathologen 1924. Zbl. allg. Path. path. Anat. **35**, 4 (1924/25).
[9] Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1957.
[10] Hueck, W.: Aussprachebemerkung zu dem Vortrag G. Herzog: Über den Gallertkrebs der Brustdrüse. Zbl. allg. Path. path. Anat. **35**, 4 (1924/25).
[11] Hueck, W.: Zur Morphologie der epithelialen Tumoren, insbesondere der Basaliome. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 137 (1947). (Entwurf zu der Arbeit: Über das Mesenchym. IV. Teil: Das Mesenchym in den epithelialen Tumoren.)
[12] Isler, P., u. Ch. Hedinger: Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose, ein eigenartiger Symptomenkomplex? Schweiz. med. Wschr. **1953**, 4.
[13] Ito, Y.: Biochemical studies on salivary glands hormone. Endocrinology **1**, 1 (1954). Angeführt nach H. Dietz.
[14] Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl., Bd. 1. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter & Co. 1931.
[15] Krompecher, E.: Der Basalzellenkrebs. Jena 1903.
[16] Lachnit, V.: Ein Fall eines Karzinoides mit ungewöhnlicher Lokalisation und Symptomatik. Internes Referat. Wien. klin. Wschr. **1959**, 924.
[17] Lang, F.: Epitheliale Geschwülste der Speicheldrüsen. In Henke-Lubarsch' Handbuch der allgemeinen Pathologie und speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, Teil 2, S. 127. 1929.
[18] Langer, E.: Histopathologie der Tumoren der Kiefer- und der Mundhöhle. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
[19] Lembeck, F.: Die Beeinflussung der Darmmotilität durch 5-Hydroxytryptamin. Pflügers Arch. ges. Physiol. **265**, 567 (1958).
[20] Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
[21] Malassez, L.: Sur le cylindrome. Arch. physiol. normale et pathol. **15** (1), 123—159, 476—512 (1883).
[22] Masson, P.: Tumeurs humaines. Paris: Librairie Maloine 1956.
[23] Merkel, H.: Verdauungsorgane. In Kaufmann-Staemmler, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 835. 1955.
[24] Nicod, J.: Carcinoide de la parotide. Bull. Cancer **45**, 214 (1958).
[25] Nödl, F.: Über die Wuchsform des Basalioms und seine Beziehung zum Funktionszustand des Mesenchyms. Strahlentherapie 88, 206 (1952).
[26] Obiditsch-Mayer, I.: Pathologisch-anatomisches Referat. Siehe [4].
[27] Propst, A.: Zur Morphologie der Cylindrome. Frankfurt Z. Path. **65**, 97 (1954).

[58] Quattlebaum, F., M. Dockerty and C. Mayo: Adenocarcinoma, cylindroma type of the parotid gland. Surg. Gynaec. Obstet. **82**, 342 (1946).
[59] Rauch, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
[60] Reese, Algernon B.: Tumors of the eye and adnexa. In: Atlas of tumor pathology, Sect. X, fasc. 38. Armed forces institute of pathology.
[60a] Reese, Algernon B.: Tumors of the eye, p. 472—489. New York: P. B. Hoeber 1951.
[61] Rotter, W., u. H. Lapp: Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches. In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. 1, S. 755. 1958.
[62] Sauer, W., W. Dearing and E. Flock: Diagnosis and clinical management of functioning carcinoids. J. Amer. med. Ass. **168**, 139 (1958).
[63] Takaoka, Y., T. Yamaguchi, N. Yamada u. K. Kosaka: Der hormonale Einfluß der Parotisdrüsen auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel. Klin. Wschr. **1954**, 369.
[64] Takizawa, N.: A pathological research on the internal secretion of the salivary glands. Acta path. jap. **4**, 129 (1954). Angeführt nach H. Dietz.
[65] Vialli, M.: Contributo alla conoscenza istochimica delle ghiandole salivari posteriori di Eledone moschata e di Octopus macropus. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **22**, 107 (1946).
[66] Volkmann, R.: Ein neuer Fall von Cylinder-Geschwulst. Arch. path. Anat. u. Physiol. (Berl.) **12**, 293 (1857).
[67] Warner, R., and A. Southren: Carcinoid syndrome produced by metastasizing bronchial adenome. Amer. J. Med. **24**, 903 (1958).
[68] Weitzel, U. Roester, E. Buddecke u. F. Strecker: Zinkgehalt und blutzuckersteigernde Wirkung von Organextrakten. Z. physiol. Chem. **303**, 163 (1956).
[69] Wenzl, M.: Chirurgisches Referat. Siehe [4].
[70] Zimmermann, H.: Weitere neuromorphologische Untersuchungen an Geschwülsten. Verh. Dtsch. Ges. Pathol., 35. Tagg, Hannover, 1951, S. 140.

Professor Dr. J. Böck, II. Augenklinik der Universität,
Wien IX., Österreich, Alser Str. 4

Prof. Dr. F. Feyrter, Histologisch-Embryologisches Institut der Universität,
Wien IX., Österreich, Schwarzspanierstraße 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 63—87 (1961)

Aus der II. Augenklinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. J. Böck)
und dem Histologisch-Embryologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pischinger)

Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita

II. Der benigne vulgäre sog. Mischtumor*

Von

J. Böck und F. Feyrter

Mit 15 Textabbildungen

Einleitung

Wir haben bereits andernorts[2,6,7,8] betont, daß wir im ganzen 3 Erscheinungsformen des sog. Speicheldrüsenmischtumors unterscheiden: 1. das tubulär-solide und solide Adenom, 2. den vulgären sog. Mischtumor, 3. das Cylindrom. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist der *vulgäre sog. Mischtumor*, und zwar zunächst seine *benigne Erscheinungsform*.

Wir halten es auf Grund des von uns gesammelten Untersuchungsgutes, analog wie in unserer Arbeit über das Cylindrom der menschlichen Orbita, für passend, die Type des vulgären sog. Mischtumors zunächst an Hand der ungleich häufigeren einschlägigen Gewächse der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches ausführlich darzustellen und sodann darzulegen, inwieweit der vulgäre sog. Mischtumor der Orbita mit der Erscheinungsform des vulgären sog. Mischtumors der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches übereinstimmt und inwieweit er sich von ihr unterscheidet.

Von vornherein ist nämlich keineswegs sicher, daß eine bestimmte Geschwulsttype an verschiedenen Standorten eine völlig identische Erscheinungsform aufweist. Das lehrt allein schon das Cylindrom[2b,8].

A. Der vulgäre sog. Mischtumor der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches[1,14,15,20]

I. Untersuchungsgut

Es umfaßt 87 eigene Fälle des Pathologischen Institutes der Universität Göttingen aus den Jahren 1951—1959: 38 Männer, 49 Frauen. Sitz der Geschwülste: Glandula parotis (50mal), Kieferwinkel (18mal), Gaumen (5mal), Tonsillargegend (1mal), Nasenschleimhaut (1mal). Alter der Geschwulstträger: 13—74 Jahre.

Die Ergebnisse konnten am Formolmaterial von 17 Fällen, die Herr Professor Dr. Güthert (Direktor des Pathologischen Institutes der Medizinischen Akademie

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Erfurt), und an Paraffinklötzchen von 21 Fällen, die Herr Professor Dr. Chiari (Vorstand des Pathologischen Institutes der Universität Wien) freundlich zur Verfügung gestellt hatten, überprüft werden, insbesondere mittels der Vornahme von zahlreichen Spezialfärbungen.

II. Untersuchungsverfahren

Zur Anwendung kamen die gleichen Untersuchungsverfahren wie bei unseren Untersuchungen des Cylindroms[2b]. Bindegewebsfärbungen und Polysaccharidreaktionen erwiesen sich als unbedingt nötig.

III. Der Aufbau des vulgären sog. Mischtumors

Die Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors ist das tubulär-solide und solide Adenom. Es besteht aus tubulär-soliden und soliden epithelialen Formationen von plexiformem bis retiformigem Aufbau; minuziöse Lichtungen können auch in den soliden Haufen und Strängen aufscheinen. Aus dieser Grundform geht unverkennbar der vulgäre Mischtumor hervor. Dabei nehmen die tubulären Formationen häufig einen größeren Raum ein und sind wiederholt ungleich stattlicher entwickelt. In den soliden Strängen, die sich im Schnittbild als alveolär, jedoch selten großflächig, oder netzig, oder balkig gefügt wie im tubulär-soliden und soliden Adenom erweisen, können auch hier minuziöse drüsige Lichtungen aufscheinen. Die Grundform kann sich im vulgären Mischtumor innerhalb wechselnd großer Gebiete erhalten, oder fast völlig von jenem für den vulgären Mischtumor so kennzeichnenden Geschwulstgewebe abgelöst werden, das man myxomatös, chondromatös und myxochondromatös zu nennen pflegt, und dazwischen finden sich alle mengenmäßigen und gestaltlichen Übergänge.

IV. Die epithelialen Elemente des Geschwulstgewebes

Die zelligen Erscheinungsformen des epithelialen Geschwulstgewebes in jenen Gebieten des vulgären Mischtumors, die der Grundform entsprechen, sind wesentlich die gleichen wie im tubulär-soliden und soliden Adenom.

Es handelt sich in den soliden Strängen um dicht gelagerte, plasmaarme Zellen mit kleinen dunklen Kernen oder um plasmareichere, häufig eosinophil getönte Zellen mit großen lichten Kernen, und dazwischen finden sich alle Übergänge; in soliden Strängen, welche beide Zellformen beherbergen, nehmen die plasmareicheren eosinophil getönten Zellen meist die innere Zone ein. Gleichartige plasmaarme oder plasmareichere Elemente bilden in den tubulären Formationen so wie im tubulär-soliden Adenom die äußere Schicht des zwei- bis mehrstufigen Epithels, wohingegen die innerste Zellreihe im allgemeinen aus kubischem bis kurzprismatischem Epithel mit cuticular-streifigen Sekretionserscheinungen besteht. Auch hinsichtlich des Gehaltes an Glykogen, das in den plasmareichen Elementen in größerer Menge sich findet, an Lipiden und an einem eigenartigen, meist eisenfreien Pigment ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede. Eine argyrophile Körnelung vereinzelter Elemente haben wir nur ganz selten gesichtet.

Häufiger als im tubulär-soliden und soliden Adenom begegnet man im Inneren der soliden Stränge des vulgären Mischtumors geschichtetes Pflasterepithel, gegebenenfalls mit Bildung von sog. Zwiebeln und mit Verhornung, selten mit Verkalkung. Gleichfalls häufiger wird in den tubulären Formationen die innere Zellage von Plattenepithel aufgebaut, gelegentlich allem Anschein nach durch unmittelbare Umwandlung der

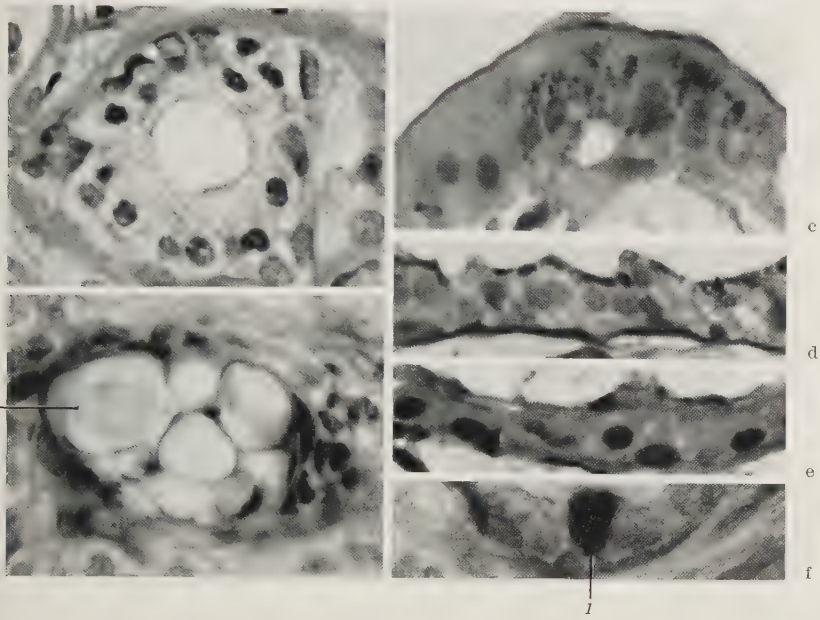


Abb. 1a—f. *Vulgärer Speicheldrüsenmischtumor.* Formol. *Unterschiedliche Differenzierungen der epithelialen Auskleidung tubulärer Formationen.* a Die innere Zellreihe vom Aussehen sekretarmer muzinöser Drüsenzellen. Paraffin. PAS-Reaktion. Vergr. 612 ×. b Sog. kolloide Degeneration mit blasiger Umwandlung und sog. Einschlußkörpern (1). Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 585 ×. c PAS-positive Körnelung in Kernnähe. Gefrierschnitt. PAS-Reaktion. Vergr. 612 ×. d Spärliche muzinöse Sekretkörnchen in Form eines apikalen Saumes. Gefrierschnitt. PAS-Reaktion. Vergr. 612 ×. e Eosinophil getöntes Epithel mit feinem cuticularem Saum. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 612 ×. f Schleimzellen (1). Paraffin. Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch. Vergr. 612 ×

kubischen bis prismatischen Elemente dieser Zellage. Vor allem aber weist die innere Zellschicht kleinerer, oft etwas ausgeweiteter, mit Schleim gefüllter Gänge ungleich häufiger als im tubulär-soliden Adenom eine Reihe besonderer Zellformen (Abb. 1) auf: Prismatische Drüsenzellen mit schwacher Schleimsekretion, die ihr zelliges Vorbild in den mukösen Drüsen nicht erreichen; bauchige Schleimzellen (Becherzellen); kurzprismatische Zellen mit zungenförmiger apokriner mucoproteidiger Sekretion. Eosinrot gekörnte, häufig etwas aufgetriebene Zellen (Abb. 2), die im Schrifttum als Onkocyten (Hamperl[11]) gedeutet werden, freilich

ohne daß vorerst an diesen Elementen das derzeitig einzig sichere färberische Kennzeichen der Onkocyten, nämlich die Blaufärbung bei Anwendung der Weinsteinsäure-Kresylechtviolett-Einschlußfärbung als Ausdruck ihres Gehaltes an cyanochromen Lipoiden[4] nachgewiesen worden wäre. Die Häufigkeit des Vorkommens solcher eosinrot gekörnter Elemente wird im vulgären Mischtumor mit 10% angegeben. Bemerkens-

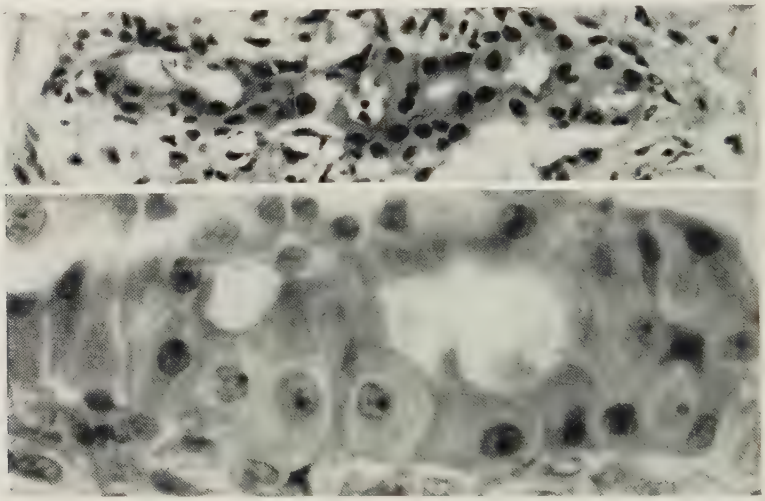


Abb. 2a u. b. *Vulgärer Speicheldrüsenmischtumor der Glandula parotis.* Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. *Eosinrot gekörnte*, zum Teil *aufgetriebene Geschwulstzellen* in der Auskleidung tubulärer Formationen. a 56jähriger Mann, (P. Nr. 8761/1957). Vergr. 270 ×. b 19jähriger Mann, (P. Nr. 1340/1958). Vergr. 630 ×

wert erscheinen schließlich blasig umgewandelte Zellen mit polymorphen Kernen, wiederholt mit kugeligen blaßeosinroten Einschlüssen, die in Beziehung zum Plattenepithel zu stehen scheinen und im Schrifttum unter der Bezeichnung „colloide Entartung" beschrieben wurden.

In einem kleinen Teil der Fälle unseres Untersuchungsgutes erscheinen die tubulären Formationen mehr canaliculär, in ein fibröses Stroma eingelassen, oftmals mit weiter Lichtung, selten mit papillär gestalteter Innenfläche. Insoweit muten solche Fälle an wie eine Kleinausgabe des Mucoepidermoidtumors amerikanischer Autoren[9,21], doch sind sie nicht mit ihm identisch.

Die Zahl der Schleimzellen ist im vulgären Mischtumor gering, vor allem aber scheinen in ihm, wenn auch fallweise nur an kleinen umschriebenen Stellen, myxomartige oder chondromartige Umwandlungen des Geschwulstgewebes auf. Die durch canaliculäre Gangformationen ausgezeichnete Type des vulgären Mischtumors haben wir andernorts[2a] genauer beschrieben.

Wiederholt erscheint das Geschwulstepithel so wie im Cylindrom spongiös aufgelockert (reticuliert) infolge zwischenzelliger Ansammlung einer wäßrigen Flüssigkeit; sie ist meist chromophob, seltener chromotrop infolge Beimengung von sauren

Mucopolysacchariden. Diese Spongiose geht mit Umformung der epithelialen Geschwulstzellen in sternförmig verästelte Elemente einher, jedoch ohne Lösung des zelligen Zusammenhanges und ohne Histolyse.

V. Die myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes

Das hervorstechende Merkmal des vulgären Mischtumors ist jedoch zweifellos die *myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes*. Ihr liegt eine Art träger Durchtränkung sowohl der soliden epithelialen Geschwulstformationen wie des Gerüstes mit sauren Mucopolysacchariden unter partieller Histolyse des Geschwulstgewebes zugrunde. Dieses pathische Geschehen setzt in den Geschwülsten zunächst *inselförmig* (Abb. 3—6) ein. Allem Anschein nach sind hierbei die folgenden 3 Momente zu unterscheiden, die nicht immer vollzählig vertreten sind, gegebenenfalls einander zeitlich folgen, in wieder anderen Fällen so gut wie gleichzeitig sich auswirken:

1. Die Durchtränkung des Geschwulstgewebes, und zwar sowohl der soliden epithelialen Formationen und der äußeren Zellschicht der tubulären Formationen wie auch des Gerüstes mit zunächst nichtfärbbarer wäßriger Flüssigkeit unter Trennung des zelligen Zusammenhanges des Geschwulstepithels.

2. Die Anreicherung acider und kryptacider Mucopolysaccharide und Mucoproteide in dieser wäßrigen Flüssigkeit oder primär am gleichen Orte. Sie färben sich bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung rosenrot bis grellrot. Ihre nichtepitheliale Herkunft verrät sich in den myxomartig umgewandelten Geschwulstgebieten durch Abschwächung und Auslöschung der Chromotropie nach Einwirkung von Hyaluronidase auf die Gewebsschnitte (Propst[17]),

wohingegen in den chondromartig umgewandelten Geschwulstgebieten die Chromotropie der zwar gleichfalls mesenchymalen, mucopolysaccharidhaltigen, chemisch jedoch anders gearteten chondrinösen Grundsubstanz nach Bebrütung der Schnitte mit Hyaluronidase gemäß unseren Erfahrungen kaum eine Abschwächung erfährt.

3. Die partielle Histolyse des Geschwulstgewebes mit Untergangserscheinungen am Geschwulstepithel und Auflösungsvorgängen am Stroma.

Von dem Zustande des Geschwulstgewebes vor dem Einsetzen seiner mucopolysaccharidenen Durchtränkung sowie insbesondere von der chemischen Beschaffenheit der sich anreichernden Mucopolysaccharide hängt die Form der weiteren gestaltlichen Umwandlung des Geschwulstgewebes, namentlich seiner epithelialen Elemente, ab. Handelt es sich um saure schleimige Mucopolysaccharide, erscheinen die auseinander gedrängten und aus dem Verband sich lösenden Zellen der soliden epithelialen Formationen teils verquollen, teils sternförmig, die intercelluläre Masse schlierig-fädig. Auf diese Weise gewinnt das Geschwulst-

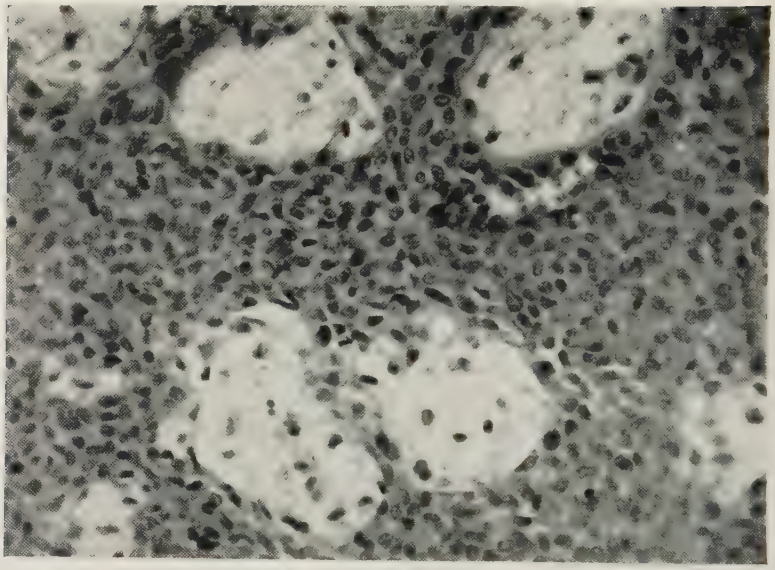


Abb. 3

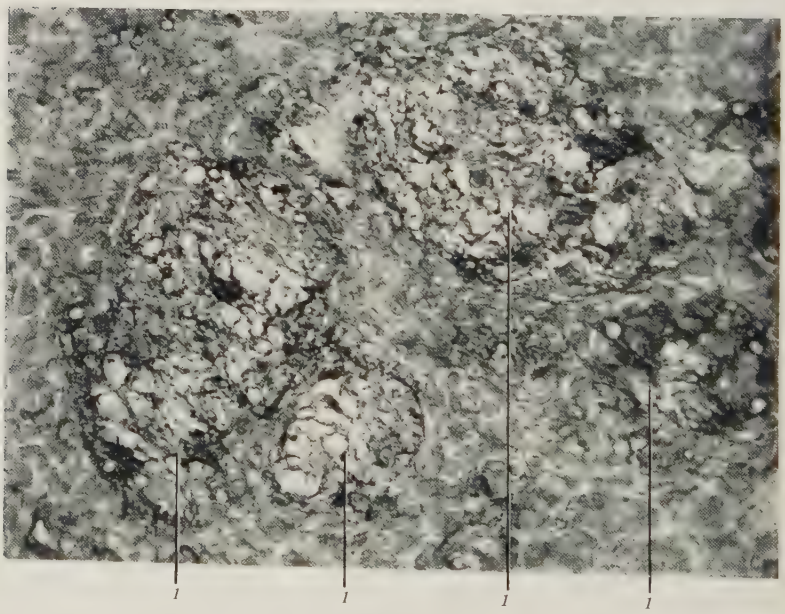


Abb. 4

Abb. 3—5. 28jähriger Mann, (P. Nr. 1476/1959). *Vulgärer Mischtumor* der Glandula parotis. Formol. Paraffin. *Initiale herdförmige myxomartige Umwandlung* eines solide gefügten Geschwulstgewebes mit partieller Histolyse. Abb. 3. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 306 ×. Abb. 4. Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch. Vergr. 288 ×. Fädig-netzig geronnene Schleimmasse (*1*) innerhalb der Herde

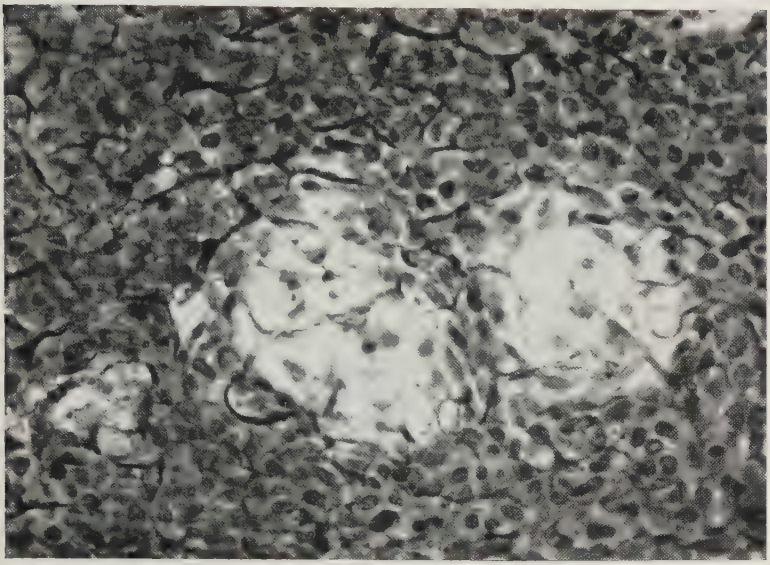


Abb. 5. Gitterfaserfärbung nach Pap, Kernfärbung mit Hämatoxylin. Vergr. 405 ×

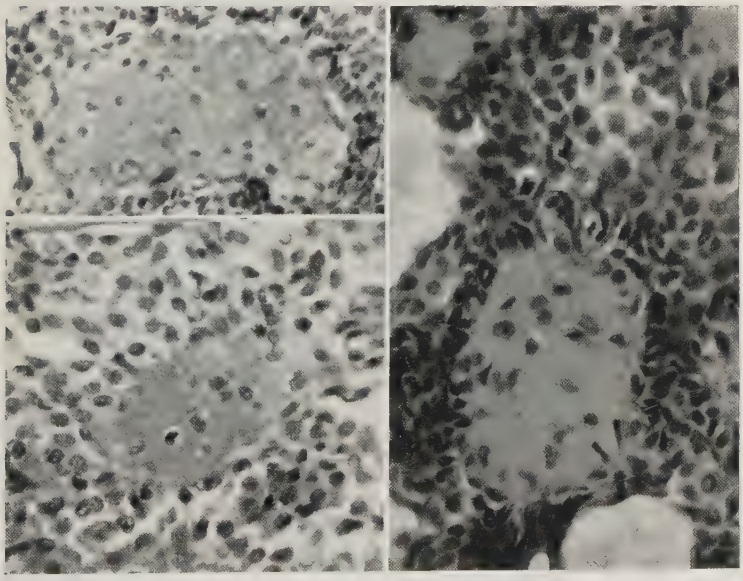


Abb. 6a—c. *Vulgärer Speicheldrüsenmischtumor.* Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. *Inselförmige chondromartige Umwandlung* solider Geschwulstformationen. a u. b. 36jähriger Mann, (P. Nr. 1127/1958). Geschwulst am Kieferwinkel; a Vergr. 522 ×. b Vergr. 411,5 ×. c Frau, Alter nicht angegeben, (P. Nr. 3614/1956). Geschwulst der Glandula parotis. Vergr. 288 ×

gewebe das Aussehen einer Art Schleimgewebe (Myxomgewebe), dessen zellige Elemente sich fallweise mit PAS-positiver teils körnig, teils diffus im Zelleib verteilter Masse (Mucoproteiden), mit Tropfen neutralen Fettes oder mit reichlich Glykogen beladen. Handelt es sich mehr um chondri-

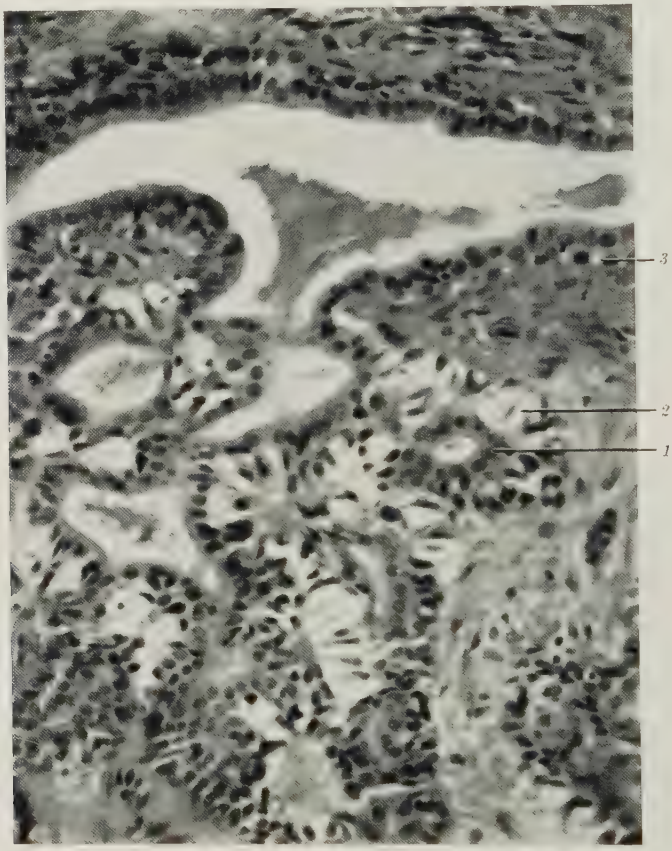


Abb. 7. 31jährige Frau, (P. Nr. 1475/1959. Pathologisches Institut der Universität Göttingen). Vulgärer Mischtumor der Nasenschleimhaut. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 320 ×. *Tubuläre Formationen mit „myxomartiger" Umwandlung der äußeren Zellschicht. 1* innere Zellschicht. *2* äußere Zellschicht. *3* Beginn der „myxomartigen" Umwandlung der äußeren Zellschicht

nöse Mucopolysaccharide, nehmen die Geschwulstzellen rundliche bis kugelige Gestalt an, bekommen fallweise Kapseln und Höfe, und die zwischenzellige Masse erscheint eingedickt und fest; ein derart umgewandeltes Geschwulstgewebe gewinnt das Aussehen einer Art Knorpelgewebe, dessen Erscheinungsbild zwischen dem des Schleimknorpels, des hyalinen Knorpels, des Faserknorpels (Bindegewebsknorpels) und des

Netzknorpels (elastischen Knorpels) wechselt; die Zellen dieser Art Knorpelgewebe enthalten geradezu regelmäßig Glykogen.

Ein aktives *Ausschwärmen* (sog. *Segregation*[1,15]) des Epithels der soliden Geschwulstformationen hinein in ein bindegewebiges Inter-

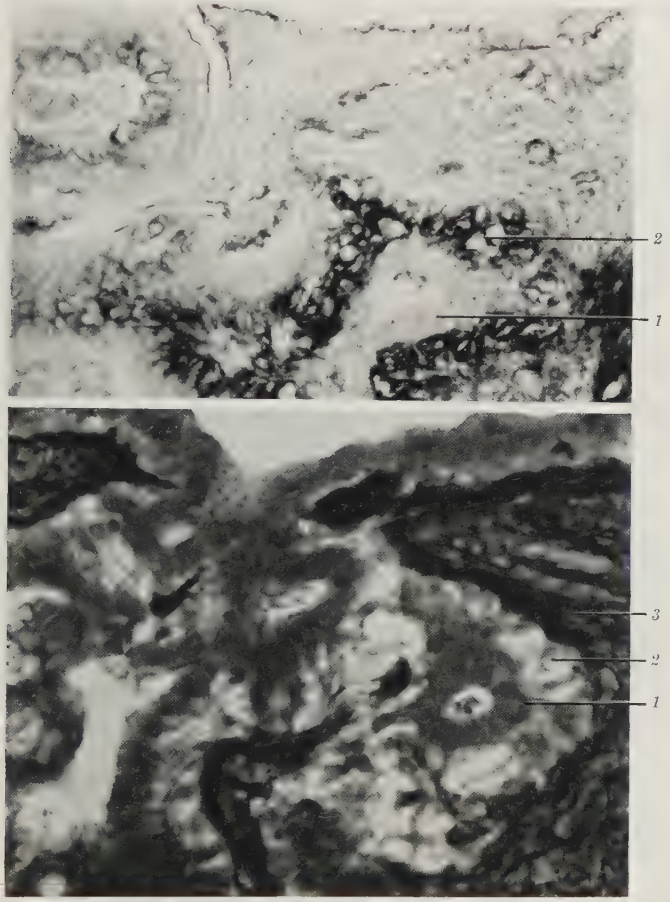


Abb. 8a u. b. Das gleiche Gewebsstück und ungefähr die gleiche Stelle wie in Abb. 7. Formol. Paraffin. a Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch. Vergr. 320 ×. b Gitterfaserfärbung nach Pap. Vergr. 470 ×. a *1* innere Zellschicht, *2* äußere Zellschicht *tubulärer Formationen.* Die *„myxomartige" Umwandlung der äußeren Zellschicht* verursacht durch eine Art trägen intercellulären Ergusses mesenchymaler saurer Mucopolysaccharide; diese chromotrop, grellrot getönt, im Foto schwarz. b *1* innere Zellschicht, *2* äußere Zellschicht tubulärer Formationen. *3* gitterfaseriges Interstitium. Keinerlei Anzeichen von Ausschwärmen (Segregation) des Geschwulstepithels ins Interstitium

stitium spielt bei der sog. myxomatösen und chondromatösen Umwandlung *keine* Rolle. Dazu wäre räumlich auch keine Gelegenheit, denn an den Stellen, wo im Bereiche der soliden epithelialen Formationen die inselförmige Umwandlung einsetzt, besteht das faserige Interstitium

gegebenenfalls nur aus Gitterfaserzügen mit spärlich beigemengten Fibrocyten und Kapillaren. Die Loslösung epithelialer Geschwulstzellen aus dem geschlossenen Zellverband erfolgt vielmehr rein passiv durch die geschilderte zwischenzellige Durchtränkung und Anreicherung mit sauren Mucopolysacchariden unter partieller Histolyse, und vollzieht sich *innerhalb* der soliden epithelialen Zellstränge und Zellhaufen *an Ort und Stelle*, also nicht an deren Rand[12] in ein anliegendes Stroma hinein.

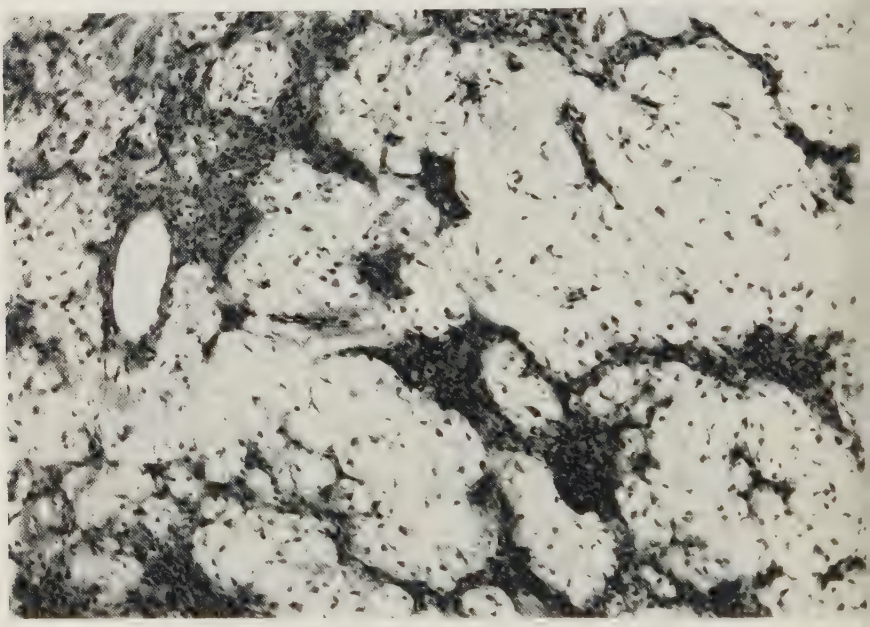


Abb. 9. *Vulgärer Mischtumor* der Glandula parotis (der gleiche Tumor wie in Abb. 3—5). Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100 ×. *Fortgeschrittene myxomartige Umwandlung* vorher solide gefügten Geschwulstgewebes. Kein Ausschwärmen (sog. Segregation) epithelialen Geschwulstgewebes in ein bindegewebiges Interstitium

Vielleicht noch deutlicher ist an der äußeren Zellschicht der tubulären Formationen bei Anwendung von Spezialfärbungen zu sehen, daß ihre „myxomartige" Umwandlung mit intercellulärer wäßrig-schleimiger Durchtränkung und partieller Lösung des zelligen Zusammenhanges *an Ort und Stelle* erfolgt, *ohne* jegliche Zeichen eines Ausschwärmens (Segregation) epithelialer Elemente in das umgebende Stroma (Abb. 7, 8).

Sowohl in den myxomartig wie in den chondromartig umgewandelten Geschwulstfeldern zeigt eine wechselnd große Anzahl der epithelialen Geschwulstzellen Untergangserscheinungen mit Karyolyse und Verdämmern des Zelleibes in der Grundmasse. Man hat dieses Geschehen als schleimige Histolyse bezeichnet und vermutlich im Sinne einer Proteolyse gedeutet, oder auch einfach als Degeneration[22] beschrieben und

wohl als Folge gestörter Ernährung gewertet. Auflockerung und Auflösungsvorgänge zeigt auch das Stroma in den myxomartig und chondromartig sich umwandelnden Geschwulstfeldern mit partiellem Schwund bindegewebiger Zellelemente sowie mit Rückbildung von Capillaren, vor allem aber mit Auflockerung der faserigen Formationen, vermutlich infolge Verflüssigung des glykoproteidigen Kittes ihrer Fibrillenbündel, in allerfeinste blaßfärbbare fibrilläre Strukturen, die schließlich, wenig-

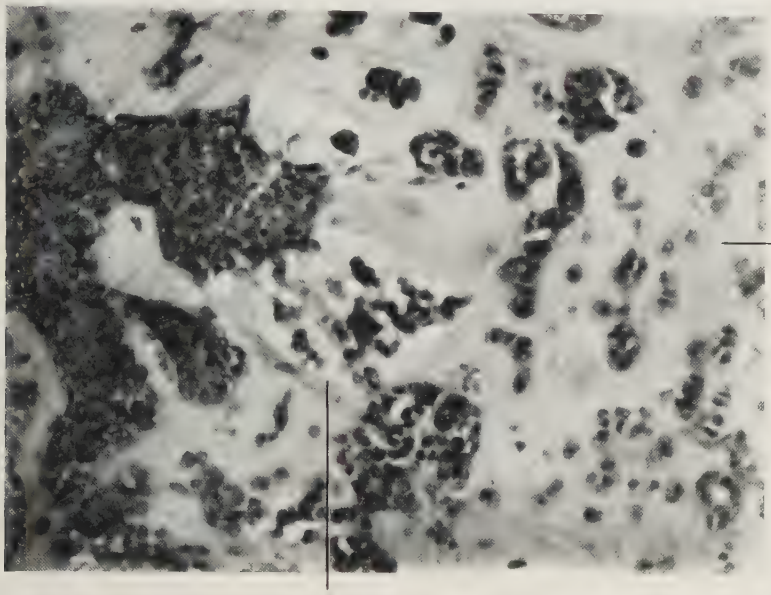


Abb. 10. Frau, Alter nicht angegeben, (P. Nr. 3617/1959). *Vulgärer Mischtumor* der Glandula parotis. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 216 ×. *Ausgebreitete chondromartige Umwandlung* (*1*) vorher solider Geschwulstformationen mit partieller schleimiger Histolyse (*2*) sowie mit Zerteilung des überlebenden Geschwulstgewebes durch eine chondrinöse saure mucopolysaccharidige Masse. Der Befall weiterer solider Formationen durch fortschreitende chondromartige Umwandlung im Bilde in der Richtung von rechts nach links zu denken. Kein Ausschwärmen (sog. Segregation) epithelialer Geschwulstzellen aus den links im Bilde gelegenen soliden Formationen nach rechts

stens bei der Betrachtung mit dem Lichtmikroskop, körnig zu zerfallen und in der ungeformten Grundmasse zu verdämmern scheinen (vgl. hierzu jedoch Propst[18]). Die Menge der hierbei aufscheinenden fibrillären Strukturen, die oft erstaunlich groß ist, erscheint abhängig von dem Faserbestand, der vor der myxomartigen und chondromartigen Umwandlung erreicht war. Für diese myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes, aber eben nur für sie, trifft zunächst zu, daß hierbei das Stroma keine tätige Rolle im Sinne einer blastomatösen Wucherung spielt; innerhalb dieses Geschehens gilt freilich das gleiche auch vom Geschwulstepithel.

Eine wäßrige, mucopolysaccharidhaltige Durchtränkung, also eine Art mucopolysaccharidiges Ödem, jedoch ohne Zeichen grober Histolyse zeigen wiederholt in augenfälliger Weise auch wechselnd breite Bindegewebszüge, die in den Geschwülsten als bindegewebige Scheiden (Septen) oder als zellig-faserige Mäntel um stattlichere tubuläre Formationen aufscheinen. An diesen Orten steht die wäßrige, mucopolysaccharidhaltige Flüssigkeitsansammlung keineswegs immer in inniger Be-

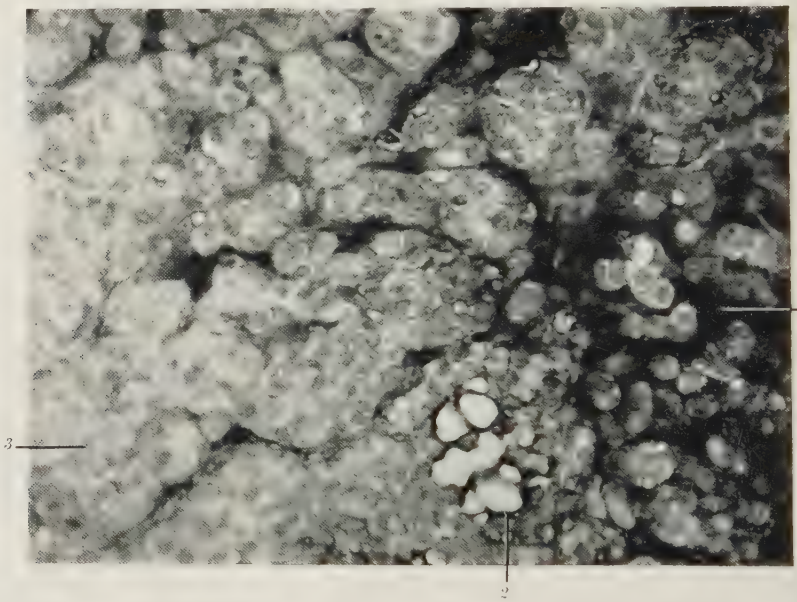


Abb. 11. *Vulgärer Mischtumor* der glandula parotis. Das gleiche Gewebsstück wie in Abb. 10. Formol. Paraffin. Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch. Vergr. 288 ×. *Fortschreitende chondromartige* (*1*) und *myxomartige* (*2*) *Umwandlung* solider epithelialer Geschwulstformationen (*3*) mit partieller Histolyse des Geschwulstgewebes. Die mesenchymalen sauren Mucopolysaccharide des Interstitium chromotrop, rosenrot bis grellrot getönt, im Foto grauschwarz bis schwarz (z. B. bei *1*, *2*)

rührung mit dem Geschwulstepithel; sie findet sich vielmehr auch inmitten der bindegewebigen Formationen und mutet dann an wie jenes chromotrope, saure Mucopolysaccharide enthaltende Ödem, dem man vielfach auch sonst, ohne jeden räumlichen Zusammenhang mit epithelialen Formationen, im Bindegewebe des menschlichen Körpers begegnet.

Die myxomartigen und chondromartigen Formationen nehmen an Ausbreitung keineswegs durch geschwulstmäßige Wucherung wie die wahren Myxome und Chondrome zu, es handelt sich hierbei vielmehr um ein *Fortschreiten der myxomartigen und chondromartigen Umwandlung* (Abb. 9—12) in der Form, daß immer neue solide und tubulär-solide Formationen der Geschwülste von ihr ergriffen werden und die zwischen-

zellige mucopolysaccharidhaltige, teils flüssige, teils feste Masse allmählich sich vermehrt. Die fortschreitende Umwandlung vollzieht sich hierbei in grundsätzlich gleicher Weise wie in den ersten Inseln.

Die fortschreitende *myxomatöse* Umwandlung ergreift im Geschwulstgewebe vornehmlich die soliden epithelialen Zellstränge und Zellhaufen, in zweiter Linie die äußere epitheliale Zellschicht der tubulären Formationen. Die fortschreitende *chondromatöse* Umwandlung beschränkt sich auf die soliden epithelialen Zellstränge

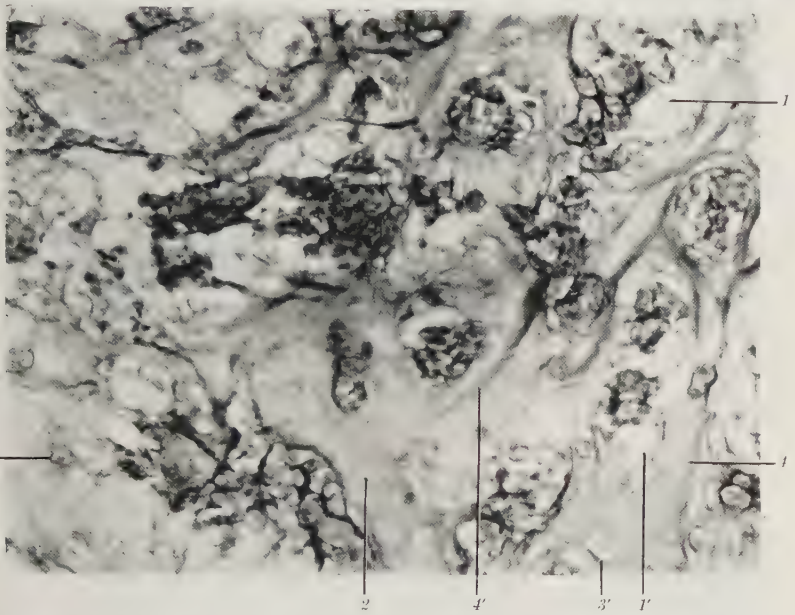


Abb. 12. *Vulgärer Mischtumor* der Glandula parotis. Das gleiche Gewebsstück wie in Abb. 10 u. 11. Formol. Paraffin. Gitterfaserfärbung nach Pap. Kernfärbung mit Hämatoxylin. Vergr. 216 ×. *Ausgebreitete chondromartige Umwandlung* vorher solider Geschwulstformationen mit partieller schleimiger Histolyse des Geschwulstgewebes (z. B. bei *1, 1'*), sowie mit Zerteilung des überlebenden Geschwulstgewebes durch chondrinöse Grundsubstanz (z. B. bei *2*). *3, 3'* knorpelzellähnliche epitheliale Geschwulstzellen. Das gitterfasrige Gerüst des Geschwulstgewebes im Foto schwarz, das in Auflösung begriffene gitterfasrige Gerüst grau (z. B. bei *4, 4'*)

und Zellhaufen. In Geschwulstgebieten mit gut ausgebildeten tubulären Formationen können diese, da sich zumindest ihre innere Zellschicht oftmals lange Zeit erhält, inmitten myxomatöser und myxochondromatöser Knoten wie deren Skelet anmuten (Abb. 13), bis auch die innere Zellschicht durch Umformung in gestreckte und verästelte Elemente ihr epitheliales Aussehen verliert oder der völligen Auflösung verfällt.

Nicht wenige Untersucher pflegen die myxomartigen und die chondromartigen Felder im vulgären Mischtumor als Zwischengewebe oder als Gerüst zu bezeichnen. Dem ist nicht so. Das Zwischengewebe des vulgären Mischtumors ist vor Eintritt der myxomartigen und chondromartigen Umwandlung des Geschwulstgewebes so wie auch sonst in

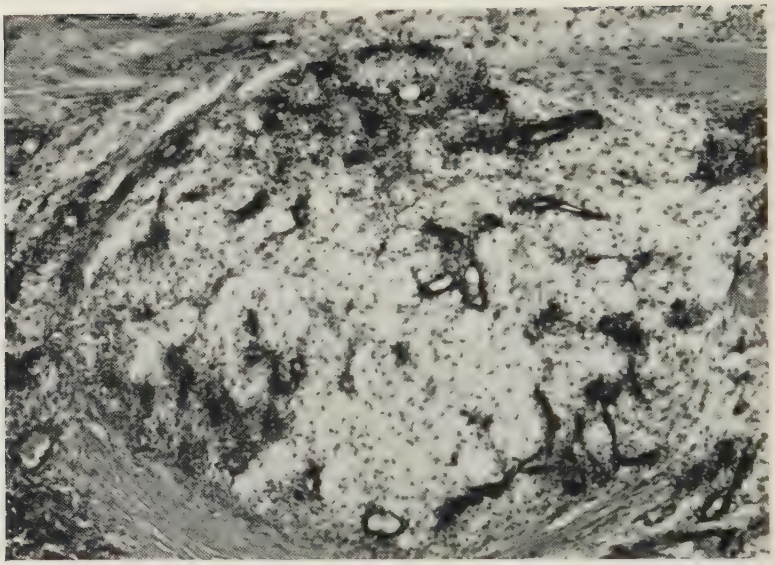


Abb. 13. 44jährige Frau, (P. Nr. 3869/1957). *Vulgärer Mischtumor* der Glandula parotis. Formol. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 81 ×. *Fortgeschrittene myxomartige Umwandlung* eines tubulär-soliden Adenomknotens. Von der myxomartigen Umwandlung im wesentlichen die soliden Formationen betroffen, die tubulären Formationen förmlich wie ein Skelet erhalten

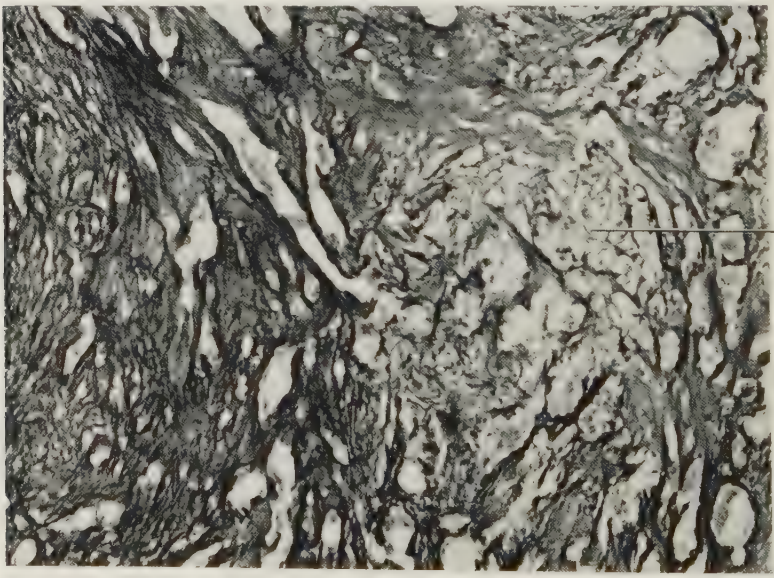


Abb. 14. 37jähriger Mann. *Vulgärer Mischtumor* der Regio tonsillaris. Formol. Paraffin. Gitterfaserfärbung nach Pap. Kernfärbung mit Hämatoxylin. Vergr. 126 ×. Sehr gewöhnliches Erscheinungsbild der *Hyperplasie des Interstitium* mit reichlicher Entwicklung gitterfasriger, fibröser und hyaliner Strukturen. *1* örtliche myxomartige Umwandlung des Geschwulstgewebes mit Auflösungsvorgängen am Interstitium und Histolyse des Geschwulstepithels

epithelialen Geschwülsten ein Mesenchym mit seinen argyrophilen, kollagenen und elastischen fasrigen Strukturen unter wechselnder Beimengung von bindegewebigen Zellelementen, Capillaren und auch dickwandigeren Gefäßen; aber gerade in den myxomartigen und chondromartigen Formationen verfällt es, wie oben beschrieben, einer weitgehenden schleimigen Auflösung. Die angereicherte mucopolysaccharidige und mucoproteidige Grundsubstanz ist zwar mesenchymaler Herkunft, das Zellgut hingegen überwiegend epithelial, ohne daß sich freilich innerhalb der myxomartigen und chondromartigen Formationen von einem jeden zelligen Element allemal bündig entscheiden ließe, ob es sich um eine umgeformte epitheliale oder um eine mesenchymale, der Histolyse entgangene Zelle handle.

Die Bebilderung der bekannten bunten Vielfalt der histologischen Erscheinungsform des vulgären Mischtumors wurde neuerdings in dem amerikanischen Atlas der Tumorpathologie[9] ausgiebig, wenn auch nicht erschöpfend besorgt. Diese Vielfalt läßt sich im wesentlichen auf 3 Momente zurückführen: 1. auf das wechselvolle Erscheinungsbild der tubulär-soliden und soliden Grundform; 2. auf die unterschiedliche Verteilung und Ausdehnung der myxomartigen und chondromartigen Umwandlung; 3. auf die unterschiedliche mengenmäßige Zunahme, chemische Abänderung und morphologische Differenzierung der chromotropen Grundsubstanz, in der sich übrigens nach der oben beschriebenen schleimigen Auflösung der zelligfaserigen Strukturen allmählich und fallweise auch die *Neubildung fasrig geformter Grundsubstanz* so in Form von Zellkapseln und anderem mehr bekundet.

VI. Zur Frage der Beteiligung des Stromas an der geschwulstmäßigen Entfaltung des vulgären sog. Mischtumors

Man hat wiederholt betont, daß im vulgären Mischtumor das bindegewebige, zellig-fasrige, gefäßführende Stroma am pathischen Geschehen nur gering beteiligt sei. Das trifft in dieser Form nicht zu. Richtig ist nur, daß es sich nicht blastomatös wie das Epithel entfaltet. Aber verglichen mit dem tubulär-soliden und soliden Adenom erscheint im vulgären Mischtumor das zellig-faserige, insbesondere das gitterfasrige Stroma durchwegs erheblich hyperplasiert (Abb. 14), fallweise mit Fettgewebswucherung, oftmals mit Umspinnung fast jeder epithelialen Geschwulstzelle durch Gitterfasern sowie mit Zerschneidung der soliden epithelialen Geschwulstformationen in kleine Nester durch breite Faserzüge. Das hyperplasierte Stroma neigt zur Fibrosierung und zur hyalinen Umwandlung mit Maskierung oder eigenartig knorriger Umwandlung der argyrophilen Gitterfasern sowie der fasrigen elastischen Strukturen.

Die subtile Untersuchung der geformten und ungeformten Grundsubstanz im Speicheldrüsenmischtumor hat darüber hinaus theoretisch bemerkenswerte Ergebnisse gezeitigt, die einer anderweitigen ausführlichen Darstellung bedürfen.

Mitunter zeigt das bindegewebige Stroma, offenbar als Folge einer besonderen stofflichen, gestaltlich nicht faßbaren Beschaffenheit, einen entzündlichen Einschlag mit Umwandlung in eine Art Granulationsgewebe, um selten einmal auch die Organisation kleiner myxomatöser Inseln zu tätigen. Die Seltenheit dieses Befundes

scheint uns ein weiterer Hinweis auf die mesenchymale Herkunft der Schleimstoffe im vulgären Mischtumor zu sein, in Anbetracht der bekannten Tatsache nämlich, daß der Austritt *epithelialen* Schleimes ins Stroma ganz in der Regel die Entwicklung von sog. *Schleimgranulomen*[10] zur Folge hat.

Anmerkung. In der Namengebung der Geschwulstlehre ist der Begriff des Mischtumors auf einige Nachsicht angewiesen. So führt man im Schrifttum gewisse Geschwülste, wie die drüsigen Darmpolypen und die Fibroadenome der Mamma, als Mischtumoren, nämlich als *fibro-epitheliale* Geschwülste, und es ist zuzugeben, daß in diesen Geschwulsttypen die Wucherung des Stromas einen bemerkenswerten Raum einnimmt; in den Fibroadenomen der Mamma ist das alltäglich der Fall, in den drüsigen Darmpolypen freilich nur bei Jugendlichen. Die Erfahrung lehrt allerdings, daß die Katastrophe der blastomatösen Wucherung, nämlich die maligne Ausartung, lediglich im Fibroadenom der Mamma von seiten des Stroma, als Sarkom, erfolgt, in den drüsigen Darmpolypen hingegen von seiten des Epithels, als Carcinom. Im vulgären Mischtumor erfolgt die maligne Ausartung von seiten des Epithels, als Carcinom, wenngleich fallweise in Form einer spindelzelligen sarkomähnlichen Entfaltung des Geschwulstgewebes; also auch in dieser Hinsicht fehlt für die Bezeichnung der in Rede stehenden Geschwulsttype als „Mischtumor" eine hinreichende Begründung.

VII. Das zellige Vorbild. Der Ausgangspunkt

Wir haben bereits andernorts hinsichtlich des tubulär-soliden Adenomes und seiner besonderen Erscheinungsform in Form des Cylindromes des Näheren ausgeführt[2b], daß wir das zellige Vorbild des Epithels dieser Geschwulsttypen in den Elementen des örtlichen basilaren, endokrinen (parakrinen) Helle-Zellen-Organes erblicken, das sich im Bereich der Endstücke passend als Korbzellen-Organ bezeichnen läßt. Da wir auch den vulgären sog. Mischtumor vom tubulär-soliden und soliden Adenom als der Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors ableiten, gilt für ihn das gleiche. Wir erachten demnach auch den vulgären Mischtumor für ein peripheres endokrines (parakrines) Adenom, und rechnen die innere Zellschicht der tubulären Formationen, so weit sie nur cuticuläre Säume aufweist, ebenso wie die inselförmig in den soliden Geschwulsthaufen entwickelten pflasterzelligen Elemente zur Variationsbreite der gestaltlichen Erscheinungsform des örtlichen Helle-Zellen-Organes. Nur in jenen Fällen, in denen die innere Zellschicht der tubulären Formationen die Form von mucinösen Drüsenzellen und Schleimzellen (Becherzellen) aufweist, werten wir den vulgären Mischtumor als ein evident heterogenes exokrin-endokrines Adenom und erblicken sein zelliges Vorbild neben den Elementen des örtlichen Helle-Zellen-Organes zugleich auch im exokrinen Gang- und Drüsenepithel des Mutterbodens.

VIII. Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Extrakten des vulgären Mischtumors

Da wir den vulgären Mischtumor wie eben betont von der Grundform des Speicheldrüsenmischtumors, nämlich vom tubulär-soliden und soliden Adenom, das eine carcinoide Geschwulsttype darstellt, ableiten

und da wir das zellige Vorbild der soliden Formationen und zumindest der basalen Zellschicht auch der tubulären Formationen des vulgären Mischtumors im örtlichen endokrinen (parakrinen) Helle-Zellen-Organ erblicken, versteht es sich von selbst, daß wir die vornehmliche Lebenstätigkeit auch seines Geschwulstepithels in der Erzeugung eines besonderen endokrinen (parakrinen) Wirkstoffes mit einiger Begründung vermuten. Hinsichtlich der dem vulgären Speicheldrüsenmischtumor zusätzlich eigenen, oft in den Vordergrund des histologischen Bildes geschobenen gestaltlichen Note der myxomatösen und chondromatösen Umwandlung mit partieller Histolyse wirft sich jedoch überdies eine Reihe von Fragestellungen auf: Einmal erhebt sich die Frage, ob der vermutete, im Übermaß gelieferte Wirkstoff durch Änderung der Capillarpermeabilität zum Austritt wäßriger Flüssigkeit und im Zusammenhang mit dem besonderen Polysaccharidstoffwechsel des Geschwulstgewebes, vorgezeichnet schon in dessen Muttergewebe, zu reichlichem Nachströmen von Polysacchariden, bzw. ihrer Baustoffe, aus dem Blute führe; oder ob der Wirkstoff, bzw. ein eigener, gleichfalls vom Geschwulstepithel gelieferter Faktor im Sinne eines Aktivators die Wirksamkeit der Hyaluronidase des Interstitiums als Mucinase und "spreading factor" krankhaft steigere. Zum anderen erhebt sich die Frage nach der Ursache der partiellen schleimigen Histolyse, vor allem ob es sich hierbei um ein fermentatives proteolytisches Geschehen oder nur um die Folge von Ernährungsstörung durch behinderte Zirkulation handle.

IX. Die Unterschiede des pathischen Geschehens im Interstitium des vulgären Mischtumors und des Cylindromes[8]

Der geschwulstauslösende Reiz ist unseres Erachtens beim vulgären Mischtumor und beim Zylindrom ein sehr ähnlicher, vielleicht sogar der gleiche. Unterschiedlich ist jedoch die Reaktionsart der Gewebe der Betroffenen, und die beiden unterschiedlichen Geschwulsttypen sind ein Ausdruck hierfür. Der Unterschied in der Reaktion betrifft weniger die Differenzierung des Geschwulstepithels zu mucinösen Drüsenzellen und Schleimzellen (Becherzellen), die im Cylindrom zwar völlig fehlt, aber mengenmäßig auch im vulgären Mischtumor nur ein sehr geringes Gewicht hat. Ungleich eindrucksvoller ist vielmehr die *Verschiedenheit der Reizbeantwortung durch das Interstitium* innerhalb der Formationen beider Geschwulsttypen.

Im Interstitium des Cylindromes handelt es sich um eine schleimige Durchtränkung und Verquellung mit Entwicklung zylindrischer Figuren infolge Anreicherung saurer Mucopolysaccharide vor allem im intercellulären Interstitium der soliden epithelialen Geschwulstformationen. Die Mucopolysaccharide sind mesenchymaler Natur, hydrophil, chromotrop und sulfatfrei. Ihre Anreicherung kommt allem Anschein nach wesent-

lich zustande durch fermentative Freisetzung (Phanerose, Letterer) aus örtlich insbesondere im Hyalin gestapelten neutralen Mucoproteiden und Glykoproteiden. Auflösungserscheinungen des Geschwulst*epithels* mit Zellunterang (Histolyse) machen sich hierbei kaum bemerkbar.

Im Interstitium des vulgären Mischtumors findet an sich gleichfalls eine Durchtränkung und Anreicherung mit sauren Mucopolysacchariden statt. Völlig identisch mit den sauren Mucopolysacchariden im Interstitium des Cylindromes sind sie nicht, schon allein insoferne als sie neben Hyaluronsäure auch Chondroitinsulfat enthalten können. Vor allem aber mutet die Durchtränkung wie eine Art trägen, zunächst mehr wäßrig-schleimigen als schleimigen Ergusses an, der alsbald zur Lösung des zelligen Zusammenhanges und an den zelligen Elementen zu Untergangserscheinungen (Histolyse) führt, nicht nur in den soliden epithelialen Geschwulstformationen, sondern auch im Stroma. Eine Phanerose saurer, vorher gebundener Mucopolysaccharide findet hierbei wohl kaum statt, viel eher eine Permeabilitätssteigerung mit nachfolgendem Zustrom von Polysacchariden, bzw. ihrer Baustoffe, aus dem Blute, oftmals anscheinend von weit her.

Sowohl die myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes im vulgären Mischtumor wie die schleimige Verquellung des intercellulären Interstitium im Cylindrom mit Entwicklung der zylindrischen Figuren sind an diese Geschwulsttypen gebunden und stellen ihr besonderes Merkmal dar. Demnach liegt hier wie dort die Annahme mehr als nahe, daß ihr epitheliales Geschwulstgewebe durch eine stoffliche, jedoch nicht schleimige, sondern fermentative oder hormonale basilare, jedenfalls nicht apikale Absonderung an dem besonderen pathischen Geschehen im Interstitium maßgeblich sich beteiligt. Damit aber ergibt sich auch eine Unterschiedlichkeit der Lebenstätigkeit des Geschwulstepithels und insoweit auch eine unterschiedliche Reaktion des epithelialen Mutterbodens auf den geschwulstauslösenden Reiz.

Eines der eindrucksvollsten Beispiele für den hier betonten Tatbestand einer verschiedenen Reaktion des epithelialen Mutterbodens der Betroffenen auf einen geschwulstauslösenden Reiz sind zweifelsohne die bösartigen epithelialen Lungengeschwülste der Bergleute in Schneeberg und Joachimsthal (Lit.[13]). Die gleiche carcinogene Noxe in der Bergwerksluft dieser Orte führt in der Lunge der Bergleute nicht nur zur Entwicklung von histologisch unterschiedlichen bronchialen und pulmonalen Carcinomen, sondern auch zur Entwicklung von bösartigen Geschwülsten des Epithels der Pleura (Endothelioma pleurae malignum).

X. Die Überschneidung des pathischen Geschehens im Interstitium des vulgären Mischtumors und des Cylindromes

Zu seltenen Malen scheinen sich die unterschiedlichen pathischen Geschehnisse im Interstitium des vulgären Mischtumors und des Cylindromes, also die bezüglichen Reaktionsarten der Geschwulstträger zu überschneiden, bzw. in ihrer Abgrenzung zu verwischen. Insofern als man gelegentlich in den Cylindromen einer

wäßrig-schleimigen Durchtränkung der äußeren Zellschicht tubulärer Formationen begegnet, die mit partieller Lösung des zelligen Zusammenhanges und mit partiellem Zelluntergang (Histolyse) einhergeht. Auch insofern, als selten einmal das epitheliale Geschwulstgewebe der soliden Formationen von sauren chromotropen Mucopolysacchariden unter gröbster Auflösung des zelligen Zusammenhanges förmlich überflutet erscheint. Wohlgekennzeichneten schleimig verquollenen zylindrischen Figuren sind wir im vulgären Mischtumor nie begegnet, sondern nur Ablagerungen von Hyalin, die eine entfernte Ähnlichkeit mit hyalinen zylindrischen Figuren aufwiesen. Wir gehen auf diese Dinge hier nicht näher ein.

XI. Zur Frage des eigenen Krankheitsbildes

Von besonderer Wichtigkeit erschien uns die subtile ärztliche Fahndung nach Krankheitszeichen, die bei den Trägern des vulgären Mischtumors möglicherweise öfters wiederkehren. Mechanisch bedingte Beschwerden von seiten des Tumors sind hier nicht gemeint, sondern Krankheitszeichen, die auf eine humoral-neurale Auswirkung des Geschwulstgewebes zumindest verdächtig erschienen.

An einem kleinen Krankengut von vulgärem Mischtumor der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches (II. Chirurgische Klinik der Universität Wien [Vorstand: Professor Dr. H. Kunz]) erschien das mehrmalige Vorkommnis von Kropf mit und ohne Strumektomie, sowie die Häufigkeit von Lungenentzündung oder Rippenfellentzündung in der Vorgeschichte bemerkenswert. Einmal fand sich die Angabe, daß sich der Tumor im Anschluß an ein bestimmtes Ereignis (Scharlach) entwickelt habe[8].

Wir haben bereits in unserem Aufsatz über das Cylindrom der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches[2b] darauf verwiesen, daß auch in der Vorgeschichte einiger Cylindromfälle, die Herr Dr. Dietz (Göttingen) erhoben hatte, Rippenfellentzündung (einmal zusammen mit Lungenentzündung) vermerkt war.

Es bleibt freilich abzuwarten, ob sich diese Vorkommnisse an einem größeren Krankengut in bemerkenswerter Häufigkeit wiederholen. Im übrigen ist bei einschlägigen ärztlichen Erhebungen zwischen den 3 Typen des sog. Mischtumors vorerst zu unterscheiden, deren Träger schon in der Reaktionsart des Geschwulststroma augenfällig voneinander abweichen.

XII. Die biologische Dignität des vulgären Mischtumors

Gegenstand der nachstehenden Ausführungen über die biologische Dignität des vulgären Mischtumors ist der *benigne* vulgäre Mischtumor der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches. Den bösartigen vulgären Mischtumor werden wir später andernorts abhandeln.

Insbesondere amerikanische Autoren (Lit.[9,21]), denen wir folgen, unterscheiden nämlich zwischen dem benign mixed tumor und dem malignant mixed tumor. Unter dem benign mixed tumor fassen sie die

von uns unterschiedenen 2 Typen des tubulär-soliden und soliden Adenomes sowie des vulgären Mischtumors zusammen und bezeichnen die Type des tubulär-soliden und soliden Adenomes als extremely cellular mixed tumor. Von 142 primär am Memorial Hospital (New York) operierten Fällen, die 5—15 Jahre nach der Operation beobachtet worden waren, rezidivierten lediglich 6 Fälle (4,2%); bei 62 Fällen, die erstmals auswärts operiert worden waren und mit einem Rezidiv ins Memorial Hospital aufgenommen wurden, kam es in den folgenden 5—15 Jahren in 28% zum Rezidiv, und zwar in 2 Dritteln der Fälle mehr als einmal, in einem Falle sogar viermal. Das Rezidiv beruht nach Ansicht der amerikanischen Autoren auf der unvollständigen Excision der Geschwulst; dieses Mißgeschick widerfahre dem erfahrenen Spezialisten weniger oft.

Hinsichtlich des malignant mixed tumor, bei dem es neben den gewöhnlichen Strukturen des benign mixed tumor zur Entwicklung von Formationen eines Adenocarcinomes oder eines Pflasterepithelcarcinomes, selten zu sarkomähnlicher, spindelzelliger Wucherung kommt, beschränken wir uns an dieser Stelle auf den Hinweis, daß im Operationsgut des Memorial Hospitals in den Jahren 1930—1945 ungefähr 250 benigne Mischtumoren, und in den Jahren 1929—1949 57 bösartige Mischtumoren anfielen.

B. Der vulgäre sog. Mischtumor der menschlichen Orbita[3, 19]

I. Untersuchungsgut

Wir verfügen über Material, bzw. Schnitte von insgesamt 22 einschlägigen Geschwülsten.

3 Fälle entstammen der eigenen, II. Augenklinik der Universität Wien; 10 Fälle verdanken wir Herrn Professor Dr. H. Harms (Direktor der Augenklinik der Universität Tübingen), 6 Fälle Herrn Professor Dr. Algernon B. Reese (Columbia university, New York), 2 Fälle Herrn Professor Dr. W. Jaeger (Direktor der Augenklinik der Universität Heidelberg) und 2 Fälle Herrn Professor Dr. H. K. Müller (Direktor der Augenklinik der Universität Bonn).

II. Pathohistologie

Der vulgäre Mischtumor der menschlichen Orbita stimmt mit dem vulgären Mischtumor der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches so weitgehend überein, daß man aus dem mikroskopischen Bild des vulgären Mischtumors der genannten Örtlichkeiten seinen Standort weder zu erkennen, noch zu vermuten vermag.

Hervorgehoben zu werden verdient vielleicht, daß sich auch unter den einschlägigen Geschwülsten der Orbita Geschwülste fanden, die *wie Myxome*, und andere, die *wie zellreiche Fibrome* anmuteten. In jenen war das in Schleim eingebettete Geschwulstepithel zu sternförmig verästelten Elementen umgeformt und nirgends fanden sich evident epitheliale solide oder tubuläre Formationen; in diesen erschien das Geschwulstepithel spindelzellig und zu Bündeln zusammengefaßt, die sich räumlich durch-

flochten, ohne daß auch hier evident epitheliale solide oder tubuläre Formationen zu beobachten waren. Gleichwohl sind diese Gewächse so gut wie zweifelsfrei als epitheliale, dem sog. Speicheldrüsenmischtumor zugehörige Geschwülste zu werten, da sich in sonst völlig analog gebauten Gewächsen der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches nach langem Suchen ja doch evident epitheliale Formationen gefunden haben.

Einige Schwierigkeiten bereitete zunächst die Wertung des mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnittes eines kleinen orbitalen Geschwülstchens, den uns Herr Professor Dr. Reese (Nr. 3264) überlassen hatte. Das Geschwulstgewebe verblüffte zunächst durch seine täuschende Ähnlichkeit mit einem drüsig-soliden Gallertkrebs, etwa der Brustdrüse. Das mikroskopische Bild war beherrscht von Schleimmassen, die durch bindegewebige Scheidewände unterteilt waren, und in den schleimigen Feldern fanden sich allenthalben inselförmig verstreute kleine, oft winzige, evident epitheliale Zellverbände von teils solidem, teils minuziös-drüsigem Gefüge mit zarter eosinroter Tönung des Cytoplasma. Wir illustrieren diese Ähnlichkeit durch die Abb. 15, die oben das orbitale Geschwülstchen (s. auch Abb. 249 bei Reese [19b]), unten einen Gallertkrebs der Mamma wiedergibt. Trotz dieser zunächst verblüffenden Ähnlichkeit kann schon allein im Hinblick auf Klinik und Fundort des orbitalen Geschwülstchens kein Zweifel daran bestehen, daß es sich um einen vulgären Mischtumor mit myxomartiger Umwandlung und partieller Histolyse des epithelialen Geschwulstgewebes handelt. Das Ungewöhnliche des Geschwülstchens besteht lediglich darin, daß das Geschwulstepithel im Rahmen der myxomartigen Umwandlung seinen evident epithelialen Charakter nicht verlor und die Umformung seiner Zellen in spindelige und sternförmig verästelte Elemente unterblieb. Das kommt aber auch im vulgären Mischtumor der Schleim- und Speicheldrüsen des Kopfbereiches vor, wenngleich selten und auf kleine Felder beschränkt. Letzten Endes besteht demnach die Besonderheit des vorliegenden orbitalen Geschwülstchens bloß darin, daß ein sonst nur gelegentlich und inselförmig in Erscheinung tretendes pathohistologisches Geschehen in ihm sich diffus vollzog und das mikroskopische Bild beherrscht.

Mühelos ließe sich mittels der Hyaluronidase im Gewebsschnitt beweisen, daß es sich bei dem vorliegenden orbitalen Geschwülstchen um einen vulgären Mischtumor mit myxomartiger Umwandlung und partieller Histolyse des Geschwulstgewebes handelt; zweifelsohne würde nämlich der hyaluronsäurehaltige Schleim des Geschwülstchens durch die Hyaluronidase depolymerisiert und abgebaut, und würde infolge davon seine Chromotropie verlieren, wohingegen der epitheliale Schleim eines Gallertkrebses gegenüber der Hyaluronidase sich refraktär verhält.

III. Zur Klinik des orbitalen vulgären Mischtumors

Mit Rücksicht auf die kurze Beobachtungszeit eines Teiles unserer Fälle, vor allem aber, weil die Klarstellung des weiteren Krankheitsverlaufes der in der Welt verstreuten Patienten allein schon einer viele Zeit beanspruchenden brieflichen Korrespondenz bedarf, sehen wir an dieser Stelle vorerst von einem Bericht über diesen Gegenstand ab.

Wir wollen vielmehr später im Zusammenhang das Krankheitsbild der unterschiedlichen Typen epithelialer Geschwülste der menschlichen Orbita darstellen unter besonderer Berücksichtigung ihrer biologischen Dignität sowie der Frage nach dem etwaigen Vorkommen endokrin-nervös deutbarer Krankheitszeichen bei gewissen Geschwulsttypen.

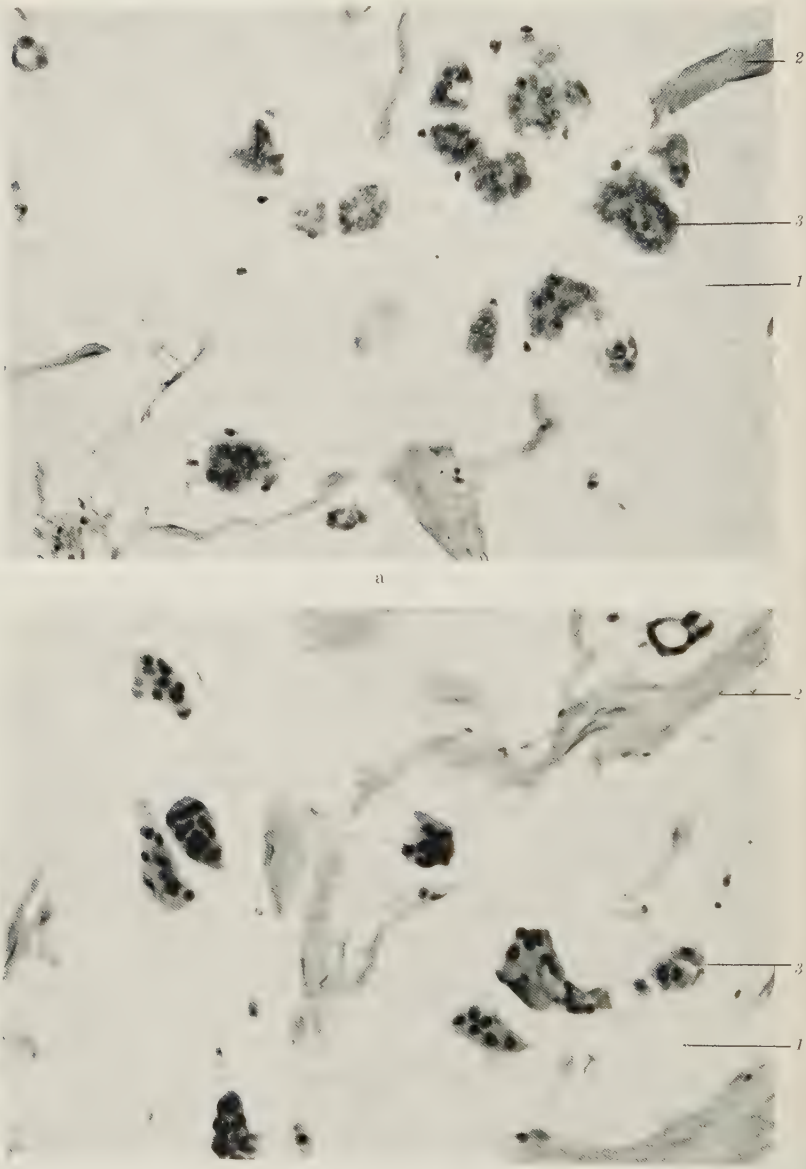


Abb. 15. a 56jähriger Mann (Nr. 3264, Prof. Reese, New Jork). *Vulgärer Mischtumor* der Orbita. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 216 ×. *Myxomartige Umwandlung* des Geschwulstgewebes mit partieller Histolyse des Geschwulstepithels, *einem Gallertkrebs täuschend ähnlich*. *1* mesenchymaler Schleim; *2* bindegewebiges Septum; *3* solide und minuziös-drüsige Formationen des Geschwulstepithels. b 50jährige Frau. *Gallertkrebs der Mamma*. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 216 ×. *1* epithelialer Schleim; *2* bindegewebiges Septum; *3* solide und minuziös-drüsige Formationen des Geschwulstepithels

C. Ergebnisse

1. Der vulgäre sog. Mischtumor leitet sich ab von der Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors, nämlich vom tubulär-soliden und soliden Adenom, das eine carcinoide Geschwulsttype darstellt. Der vulgäre Mischtumor ist demnach nur eine besondere Erscheinungsform dieser Type.

2. Sein besonderes Kennzeichen ist die myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes. Sie setzt inselförmig in der Grundform ein und kommt zustande durch eine Art trägen Ergusses allmählich sich anreichender chromotroper saurer Mucopolysaccharide ins Gerüst und in die zwischenzelligen Spalträume der soliden epithelialen Geschwulstformationen, und geht mit Lösung des zelligen Zusammenhaltes sowie mit Zelluntergang (Histolyse) des Geschwulstgewebes einher.

3. Die Mucopolysaccharide sind nichtepithelialer Herkunft, im Bereich der myxomartigen Umwandlung sulfatfrei, hyaluronsäurehaltig und im Gewebsschnitt durch Hyaluronidase depolymerisierbar unter Verlust ihrer Chromotropie; im Bereich der chondromartigen Umwandlung sind sie chondroitinsulfathaltig und im Gewebsschnitt durch Hyaluronidase nicht abbaufähig; sie behalten nach Bebrütung mit diesem Ferment ihre Chromotropie bei.

4. Der besagte träge Erguß ist bei einfacher myxomatöser Umwandlung anfangs wäßrig und verdankt seine Entstehung offenbar einer Steigerung der Capillarpermeabilität. Auch die allmählich sich anreichernden Mucopolysaccharide, bzw. ihre Baustoffe, entstammen wohl wesentlich dem Blute, oft von weither. Es ist unwahrscheinlich, daß sie aus dem Interstitium aus einer vorher gebundenen Form fermentativ freigesetzt werden im Sinne einer Phanerose; bei der chondromartigen Umwandlung erscheint uns eine derartige Vorstellung überhaupt nicht anwendbar; lediglich bei schleimiger Auflockerung eines hyalinen Interstitiums liegt die Annahme einer Phanerose vorher gebundener, saurer Mucopolysaccharide nahe, allerdings mit der Einschränkung, daß sich diese Polysaccharide im Rahmen eines *pathischen* Geschehens, nämlich im Zuge der Hyalinablagerung, angesammelt hatten.

5. An dem pathischen Geschehen im Interstitium ist das Geschwulstepithel des vulgären Mischtumors offenkundig maßgeblich beteiligt. Denn die myxomartige und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes ist gerade für diese epitheliale Geschwulsttype kennzeichnend und an sie gebunden. Wahrscheinlich ist, daß bei der myxomartigen Umwandlung ein hormonaler Wirkstoff des epithelialen Geschwulstgewebes als Aktivator der Hyaluronidase im Sinne ihrer Tätigkeit als Mucinase und als spreading factor mit am Werke ist.

Zusammenfassung

1. Der vulgäre sog. Mischtumor ist nur eine besondere Abart des tubulär-soliden und soliden Adenomes als der Grundform des sog. Speicheldrüsenmischtumors.

2. Sein besonderes Kennzeichen ist die myxom- und chondromartige Umwandlung des Geschwulstgewebes. Sie kommt zustande durch Anreicherung mesenchymaler saurer Mucopolysaccharide im Interstitium mit partieller Histolyse des Geschwulstepithels.

3. Das zellige Vorbild zumindest der Hauptmasse des Geschwulstepithels auch des vulgären sog. Mischtumors ist das örtliche endokrine (parakrine) Helle-Zellen-Organ (Korbzellen-Organ).

4. Die nächsten Ziele der klinisch-theoretischen Erforschung des sog. Speicheldrüsenmischtumors scheinen uns die subtile ärztliche Fahndung nach humoral-neural deutbaren Krankheitszeichen bei den Geschwulstträgern sowie die Ausprobung von Extrakten aus den Geschwülsten auf Wirkstoffe zu sein.

Literatur

[1] Albertini, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1955.

[2a] Böck, J., u. F. Feyrter: Über das Epithélioma à double métaplasie. Wien. klin. Wschr. **1960**, 525.

[2b] Böck, J., u. F. Feyrter: Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. I. Das Cylindrom. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **163**, 25—62 (1961).

[3] Duke-Elder, St.: Diseases of the lacrimal gland. In Textbook of Ophthalmology, vol. 5, p. 5254—5264. London: Henry Kimpton 1952.

[4] Feyrter, F.: Über die cyanochromen Zellen des menschlichen Körpers. Z. Zellforsch. **34**, 179 (1948).

[5] Feyrter, F.: Über einige Tatbestände im enteralen Carcinoid von allgemeiner Bedeutung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 369 (1960).

[6] Feyrter, F.: Über das bronchiale und das pulmonale Carcinoid. Über die bronchiale und die pulmonale Mikrokarzinoidose. Wien. klin. Wschr. **1960**, 386.

[7] Feyrter, F.: Über die Typen des bronchialen Adenomes. Zbl. allg. Path. path. Anat. (im Druck).

[8] Feyrter, F.: Zur Frage der Endokrinie des sog. Speicheldrüsenmischtumors. Dtsch. med. Wschr. (im Druck).

[9] Foote, F., and E. Frazell: Tumors of the major salivary glands. In: Atlas of tumor pathology. Section IV, Fascicle 11. Armed forces institute of pathology. Washington 1954.

[10] Hamperl, H.: Über Schleimgranulome und glanduläre Erosionen in den Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut. Beitr. path. Anat. **88**, 193 (1931).

[11] Hamperl, H.: Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. Virchows Arch. path. Anat. **298**, 327 (1936).

[12] Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 20. u. 21. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.

[13] Kahlau, G.: Der Lungenkrebs. Ergebn. allg. path. Anat. **37**, 258 (1954).

[14] Lang, F.: Pathologische Anatomie der Kopfspeicheldrüsen. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2. Berlin: Springer 1929.
[15] Langer, E.: Histopathologie der Tumoren der Kiefer- und der Mundhöhle. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
[16] Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
[17] Propst, A.: Zur Morphologie der Cylindrome. Frankfurt Z. Path. **65**, 97 (1954).
[18] Propst, A.: Zur Pathologie der Fasern und der Grundsubstanz des Bindegewebes. Wien. klin. Wschr. **1957**, 787.
[19a] Reese, Algernon B.: Tumors of the eye and adnexa. In: Atlas of tumor pathology. Section X, Fascicle 38. Armed forces institute of pathology.
[19b] Reese, Algernon, B.: Tumors of the eye. New York: P. B. Hoeber 1951.
[20] Rotter, W., u. H. Lapp: Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches. In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. 1, S. 755. 1958.
[21] Stewart, F., F. Foote and W. Becker: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. Ann. Surg. **122**, 820 (1945).
[22] Zymbal, W.: Histologische und experimentelle Untersuchungen über die Geschwülste der Speicheldrüsen. Beitr. pat. Anat. **91**, 193 (1931).

Prof. Dr. J. Böck, II. Augenklinik der Universität,
Wien IX., Österreich, Alser Str. 4

Prof. Dr. E. Feyrter, Histologisch-Embryologisches Institut der Universität,
Wien IX., Österreich, Schwarzspanierstr. 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 88—98 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. Reichling)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von α-Chymotrypsin auf den menschlichen Glaskörper

Von

W. Münich

Mit 6 Textabbildungen

Zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen weisen darauf hin, daß die ursprüngliche Annahme Barraquers, α-Chymotrypsin greife die Zonulafasern unter völliger Schonung der übrigen intraocularen Strukturen spezifisch an, nicht zutreffend sei. Häufigeres Vorkommen von Dehiszenzen der Starschnittwunde, längeres Bestehen von Deszemetfalten, Parenchymtrübungen und Epithelödem der Hornhaut sowie Pigmentauflagerungen auf die Hornhauthinterfläche und auf die Glaskörpergrenzmembran werden ebenso wie Verklebungen der Iris mit der Membrana hyaloidea und vermehrtes Auftreten postoperativer Schmerzen und Reizzustände dem Einfluß des α-Chymotrypsins zur Last gelegt (Ainslie; Dollfus et Massin; Fanta; Fanta u. Herold; Fuchs; Hill; Lisch; Mylius; Radnot u. Pajor; Thomann u. a.). In der zumeist üblichen Dosierung von 1:5000 konnte eine Minderung der Kapselfestigkeit der Linse beobachtet werden (Le Grand, Claes, Lecomte et Dehaese; Rohrschneider; Remky; Valerio; Walser). Am Glaskörper wurde die Bildung von großen Hernien (Rohrschneider, Walser) sowie das Auftreten von Spontanrupturen der vorderen Grenzschicht festgestellt (Amalric, Bessou et Calmettes; Barraquer). Dubois-Poulsen sah eine Trübung des vorderen Glaskörperabschnittes als Folge der Enzymeinwirkung. Desvignes weist darauf hin, daß nach der Anwendung von α-Chymotrypsin im Gegensatz zu den herkömmlichen Verfahren etwas häufiger Glaskörperverluste auftreten.

Experimentelle Untersuchungen an tierischen Augengeweben haben bestätigt, daß α-Chymotrypsin an ihnen sichtbare Veränderungen hervorzurufen vermag. α-Chymotrypsin beeinflußt die wasserlöslichen Proteine des Kalbshornhautepithels (Steinvorth) und führt bei intracornealer Applikation an der Kaninchenhornhaut zu einer mit starker Ödembildung einhergehenden Schädigung des Hornhautparenchyms (Appelmans, Michiels, de Baker et Alaerts; Radnot u. Pajor). Untersuchungen von Radnot u. Pajor lassen erkennen, daß durch Einspritzung von α-Chymotrypsin in den Glaskörper des Kaninchenauges eine Enzymwirkung auf die Netzhaut zustande kommen kann, die sich in Form von grauen Herden mit später nachfolgender Vernarbung und

Pigmentierung äußert. Aus den Struktureiweißen der Gewebe vermag α-Chymotrypsin aromatische Aminosäuren, darunter Trypsin, Tryptophan und Phenylalanin freizusetzen, die auch im menschlichen Glaskörper vorhanden sind. So konnte in vitro nachgewiesen werden, daß α-Chymotrypsin eine proteolytische Wirkung an den Struktureiweißen von Iris, Linse und Glaskörper des Rinderauges entfaltet (Salmony, Thomann, Pirie).

Für die operative Behandlung des grauen Stars ist die Kenntnis über eine mögliche Beeinflussung des Glaskörpers durch α-Chymotrypsin von großer praktischer Bedeutung. Das dem α-Chymotrypsin hinsichtlich Struktur und Wirkung nahestehende Ferment Trypsin zerstört die Vitrosin enthaltenden, groben verzweigten Fasern des Glaskörpers und baut die die Glaskörperstruktur allseitig umgebende hyaline Membran ab (Bembridge, Crawford u. Pirie). Wir haben nun Untersuchungen angestellt, die zur Klärung der Frage beitragen sollen, ob α-Chymotrypsin auf den menschlichen Glaskörper einen meßbaren Effekt auszuüben imstande ist und ob sich Anhaltspunkte für eine optimale und dabei möglichst gewebsschonende Anwendung des Fermentes finden lassen. In Anbetracht der Tatsache, daß bereits Barraquer an Leichenaugen die zonulolytische Wirkung von α-Chymotrypsin nachwies (er konnte dabei biomikroskopisch und histologisch keine Veränderungen erkennen, die auf eine Enzymwirkung schließen ließen), erschien es uns als vertretbar, zur Klärung unserer Fragestellung Leichenglaskörper zu verwenden.

Methodik

Der für die Untersuchungen benötigte menschliche Glaskörper wurde 12—14 Std nach Eintritt des Todes entnommen. Bei einer weiteren Gruppe wurde der Glaskörper spätestens 6 Std nach Eintritt des Todes gewonnen. Mit Ausnahme einer Untersuchungsreihe, bei der die Wirkung von α-Chymotrypsin auf den Glaskörper von Personen verschiedener Altersgruppen geprüft wurde, kam nur Glaskörper zur Verwendung, der von Personen stammte, die das 60. Lebensjahr überschritten hatten. Bei allen Untersuchungen fand das Präparat Quimotrase (Hersteller: Laboratoire Leurquin, Paris) Verwendung. Der Nachweis des proteolytischen Effektes von α-Chymotrypsin wurde nach der von Kunitz beschriebenen Methode in der Modifikation von Salmony geführt. Das Verfahren beruht darauf, daß die Absorption der durch die Exopeptidase-Aktivität von α-Chymotrypsin aus dem Glaskörper freigesetzten aromatischen Aminosäuren spektralphotometrisch bestimmt wird. Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen: Zu 0,25 g Glaskörper wurden 1,0 ml 0,1 M Boratpuffer, p_H 8,0 sowie 0,2 ml 0,05 M Calciumchlorid und 1,0 ml α-Chymotrypsin (Quimotrase, Hersteller: Laboratoire Leurquin, Paris) der gewünschten Konzentration in isotonischer Kochsalzlösung hinzugegeben. Anschließend wurde bei 37° C im Höppler-Thermostat inkubiert. Nach Beendigung der Bebrütung wurde die Reaktion durch Ausfällen der Proteine mit 0,4 ml einer Mischung von 0,4 ml 5%igem $ZnSO_4$. 7 H_2O und 0,4 ml 0,3 N $Ba(OH)_2$ unterbrochen. Die präcipitierten Proteine wurden durch Zentrifugieren abgetrennt und die überstehende Flüssigkeit im Zeiss-Spektralphotometer bei 280 mμ (Cuvette:

1 cm Schichtlänge) gemessen. Da Leichenglaskörper Verwendung fand und deshalb damit gerechnet werden mußte, daß die post mortem einsetzenden Abbauvorgänge im einzelnen nicht übersehbare Verhältnisse schufen, wurden von jedem Auge zusätzlich jeweils 0,25 g Glaskörper dem gleichen Untersuchungsgange unterworfen, nur wurde dem Reaktionsgemisch an Stelle von α-Chymotrypsin eine äquivalente Menge isotonischer Kochsalzlösung hinzugefügt. So konnte der individuell vorhandene postmortale Proteolysegrad des jeweils untersuchten Glaskörpers ermittelt werden, der von dem nach Einwirkung von α-Chymotrypsin erhaltenen Wert in Abzug gebracht wurde. 0,1 g vom gleichen Glaskörper wurden

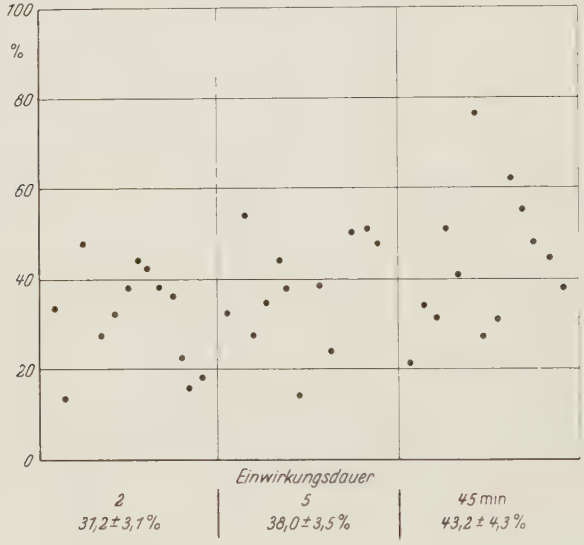


Abb. 1. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:5000

zur Bestimmung des Gesamteiweißes nach der von Kingsley u. Kilching beschriebenen Methode verwendet. Die Untersuchungsergebnisse wurden in Extinktionswerten pro mg Protein ausgedrückt (E_{280}/mg Protein). Die in den Abbildungen wiedergegebenen Zahlenwerte stellen die Differenz zwischen Meßergebnis, erhalten bei Zusatz von α-Chymotrypsin, das = 100% gesetzt wurde, und Meßergebnis, erhalten ohne Zusatz von α-Chymotrypsin, dar. Sie vermitteln so ein Bild über den prozentualen Anstieg der Extinktion nach der Anwendung von α-Chymotrypsin gegenüber der stets mitlaufenden Kontrolle.

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte in der Weise, daß zunächst aus den für jede Gruppe ermittelten Einzelresultaten der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes bestimmt wurde. Der Unterschied $M_1 - M_2$ zweier Mittelwerte M_1 und M_2 wurde als statistisch gesichert bezeichnet, wenn er größer war als

$$3{,}4\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$$

wobei σ_{M_1} und σ_{M_2} die in den Abbildungen angegebenen mittleren Fehler der Mittelwerte M_1 bzw. M_2 darstellen (vgl. Hosemann).

Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse

In der Abb. 1 sind die bei 38 Glaskörpern verschiedener Personen (Alter über 60 Jahre) erhaltenen Werte aufgeführt, nachdem α-Chymotrypsin 2, 5 und 45 min lang in der Konzentration 1:5000 zur Einwirkung gebracht wurde. Aus den am Ende der Zeitspalten aufgeführten Mittelwerten ± mittlerer Fehler des Mittelwertes ist ersichtlich, daß sich bereits nach einer Einwirkungsdauer von nur 2 min ein proteolytischer Effekt auf den Glaskörper erzielen läßt, der sich bei einer Einwirkung

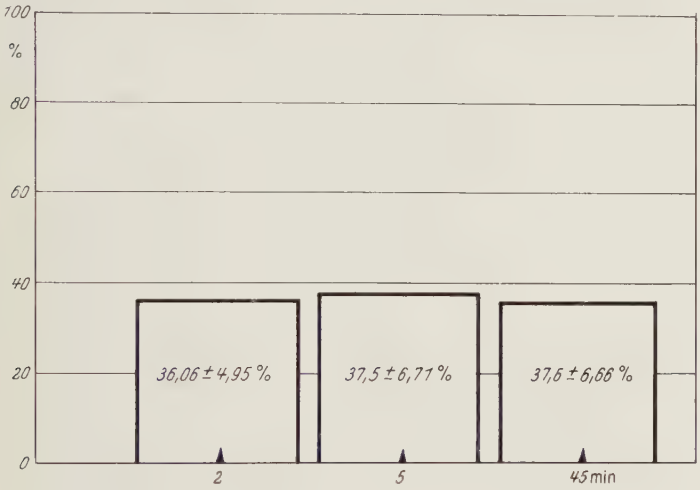


Abb. 2. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:5000

von 5 und 45 min in einer statistisch signifikanten Weise nicht mehr verändert. Es hat somit den Anschein, daß bei einer Konzentration von 1:5000 schon nach 2 min Einwirkungszeit die Spaltung der Peptide des Glaskörpereiweißes einem Endzustand zustrebt, so daß eine weitere Wirkungssteigerung bei einer Einwirkungsdauer von 5 und 45 min nicht mehr mit Sicherheit erwartet werden kann. Um zu prüfen, ob diese Feststellungen auch für den Glaskörper ein und derselben Person Gültigkeit haben, wurden an insgesamt 8 Glaskörpern Untersuchungen mit einer Fermentkonzentration von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 2, 5 und 45 min durchgeführt und dabei die Versuchsanordnung so gewählt, daß von jedem einzelnen der insgesamt 8 Glaskörper Proben nach einer Einwirkungsdauer von 2, 5 und 45 min getestet wurden (Abb. 2). Die Betrachtung der bei den verschiedenen Zeitgruppen erfaßten Mittelwerte zeigt eindeutig, daß auch hier nach 2 min Einwirkungszeit ein Proteolysegrad erreicht wird, der sich nach 5 und nach 45 min Einwirkungsdauer nicht mehr wesentlich ändert. Die Unter-

schiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Bei einer Konzentration von 1:10000 wurden insgesamt 34 Einzeluntersuchungen durchgeführt (Abb. 3). Nach einer Einwirkungsdauer von 5 min und nach 15 min war der durchschnittliche proteolytische Effekt gering ausgebildet; er erreichte erst nach einer Einwirkungsdauer von 45 min Werte, die etwa denen entsprachen, die bei einer

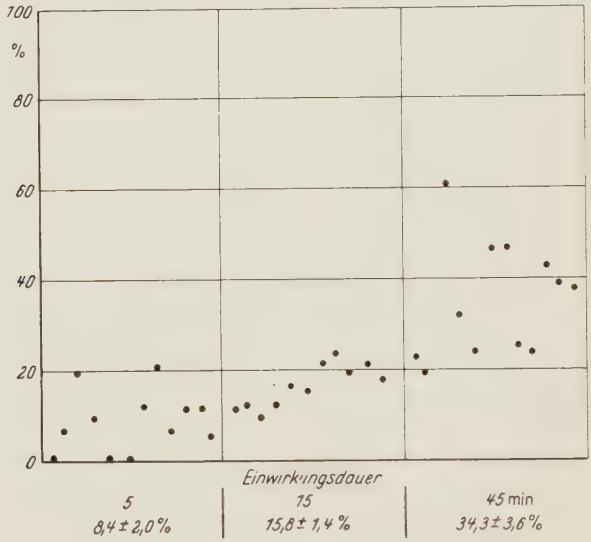


Abb. 3. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:10000

Konzentration von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 5 min erhalten wurden. Der Unterschied hinsichtlich der proteolytischen Wirkung zwischen den nach 5 min und den nach 45 min Einwirkungsdauer gefundenen Werten ist statistisch signifikant, ebenso der Unterschied zwischen den nach einer Einwirkungszeit von 15 min und den nach einer Einwirkungszeit von 45 min erhaltenen Werten. Aus den bei dieser Versuchsreihe ermittelten Ergebnissen kann entnommen werden, daß bei einer Konzentration des Enzyms von 1:10000 erst dann mit einer wesentlich stärkeren Beeinflussung des Glaskörpers gerechnet werden kann, wenn ein Zeitraum von mehr als 15 min nach Beginn der Einwirkung verstrichen ist. Bei einer Konzentration von 1:20000 (25 Einzeluntersuchungen) war der proteolytische Effekt bei einer Einwirkungsdauer von 5 min sehr gering, bei einer Einwirkungsdauer von 45 min allerdings im statistisch gesicherten Ausmaße stärker ausgeprägt (Abb. 4).

Eine Gegenüberstellung von Untersuchungsergebnissen, die von Leichenglaskörper erhalten wurden, der bis spätestens 6 Std nach Eintritt des Todes und von solchem, der 12—14 Std danach erhalten wurde (23 Einzeluntersuchungen), zeigte bei einer Konzentration von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 5 min keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des proteolytischen Effektes von α-Chymotrypsin (Abb. 5). Es kann deshalb angenommen werden, daß sich die postmortal ein-

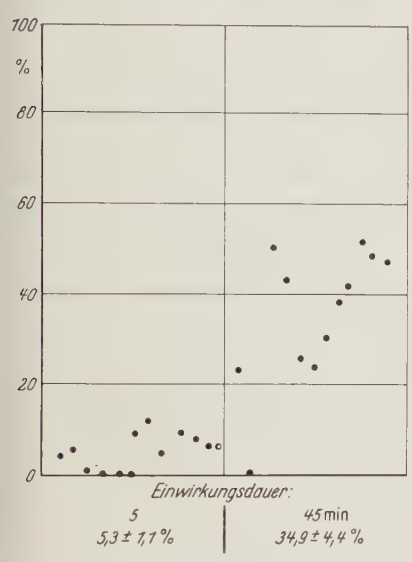


Abb. 4. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:20000

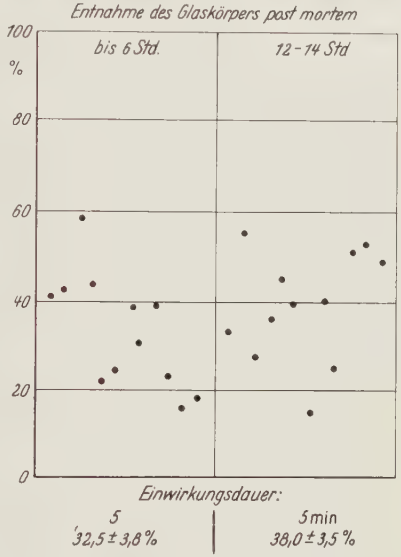


Abb. 5. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:5000

setzenden Abbauvorgänge nach 12—14 Std in Hinblick auf unsere Untersuchungen nicht störender bemerkbar machten als 6 Std post mortem.

Zur Klärung der Frage, ob das Lebensalter der untersuchten Personen hinsichtlich der Fähigkeit des α-Chymotrypsins, den Glaskörper anzugreifen, eine Rolle spielt, wurden 10 Einzeluntersuchungen am Glaskörper von Personen bis zu einem Lebensalter von 30 Jahren (Gruppe A), 11 Einzeluntersuchungen bei Personen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren (Gruppe B) und 10 Einzeluntersuchungen bei Personen, die älter als 60 Jahre waren (Gruppe C) durchgeführt (Abb. 6). Die Untersuchungsergebnisse zeigen deutlich, daß in der Gruppe A (Lebensalter bis zu 30 Jahre) der proteolytische Effekt von α-Chymotrypsin sehr gering ausgeprägt ist. Bei der Gruppe B (Lebensalter zwischen 30 und 60 Jahren) und bei der Gruppe C (Lebensalter über 60 Jahre) ist eine merkliche, statistisch gesicherte Zunahme des Proteolysegrades gegenüber der

Gruppe A nachweisbar. Die bei der Gruppe C erhaltenen Meßwerte unterscheiden sich nicht signifikant von den in den Abb. 1, 2 und 5 dargestellten Ergebnissen, die ebenfalls am Glaskörper von Personen gewonnen wurden, die das 60. Lebensjahr überschritten hatten. Die sehr geringe Wirkung, die α-Chymotrypsin in der Dosierung von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 5 min auf den jugendlichen Glaskörper ausübt, spricht dafür, daß die bei der intracapsulären Extraktion jugendlicher

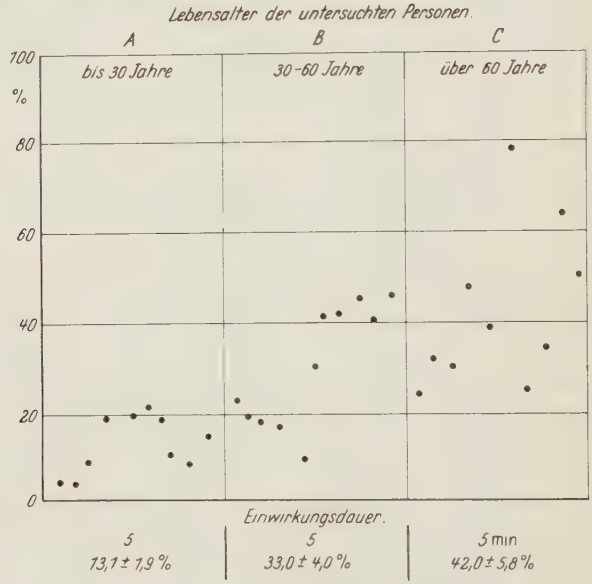


Abb. 6. Konzentration des α-Chymotrypsin 1:5000

Cataracte trotz Anwendung von α-Chymotrypsin auftretenden Glaskörperkomplikationen (Barraquer, Rizutti, Rohrschneider, Thorpe, Topalis u. a.) kaum auf die Einwirkung des Fermentes bezogen werden können; es muß vielmehr daran gedacht werden, daß hier das Enzym auf die Zonulafasern (Cogan, Symons u. Gibbs) oder die zwischen Zonulafasern und Linsenkapsel befindliche Kittsubstanz (Bégué u. Waksmann) nicht in genügender Stärke einwirkt. Eine große Bedeutung scheint auch der engen Haftung zwischen vorderer Glaskörperbegrenzung und Linsenhinterfläche zuzukommen, die durch Einwirkung von α-Chymotrypsin nicht gelöst wird (Ley, Holmberg u. Yamashita).

Die kritische Betrachtung der gesamten Resultate läßt erkennen, daß bei einer zum Teil erheblichen Schwankungsbreite der erhaltenen Werte, die auf eine individuell sehr verschiedene Resistenz des Glaskörpers gegenüber der Einwirkung des Enzyms hinweist, die Steigerung der Proteolyse durch α-Chymotrypsin am Glaskörpereiweiß in der meist

verwendeten Konzentration von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 5 min nicht sehr erheblich ist. Bei einer Konzentration von 1:10000 und einer Einwirkungsdauer von 5 min tritt die proteolytische Wirkung noch weniger in Erscheinung. Es sollte deshalb versucht werden, ob man im klinischen Bereiche nicht häufiger als bisher mit der Enzymkonzentration von 1:10000 einen genügend großen lytischen Effekt auf die Zonulafasern erzielen kann, da die proteolytische Wirkung auf den Glaskörper so am geringsten zu sein scheint.

Zusammenfassung

α-Chymotrypsin war in der Lage, in verschiedenen Konzentrationen und nach verschieden langen Einwirkungszeiten eine proteolytische Wirkung auf die Struktureiweiße im Leichenglaskörper auszuüben. In einer Konzentration von 1:5000 und einer Einwirkungsdauer von 2, 5 und 45 min war ein deutlich erkennbarer proteolytischer Effekt nachweisbar. Bei einer Enzymkonzentration von 1:10000 und 1:20000 näherten sich die durchschnittlichen Proteolysegrade erst nach einer Einwirkungszeit von 45 min den bei Verwendung einer Konzentration von 1:5000 schon nach 2 min erhaltenen Werten. Glaskörperproben, die bis spätestens 6 Std nach Eintritt des Todes und solche, die 12—14 Std danach gewonnen wurden, verhielten sich gegenüber α-Chymotrypsin gleich. In einer Konzentration von 1:5000 und nach einer Einwirkungszeit von 5 min übte α-Chymotrypsin auf das Glaskörpereiweiß einer Gruppe von jüngeren Personen (Lebensalter bis zu 30 Jahre) eine nur geringe Wirkung aus.

Literatur

Ainslie, D.: Cataract extraction with the aid of alpha-chymo-trypsin. Brit. J. Ophthal. **43**, 202—203 (1959).

Amalric, P., P. Bessou et L. Calmettes: L'alpha — Chymotrypsine au cours de l'extraction du cristallin. Reference particulière à la cataracte congénital: Comm. faite à la Soc. d'Opht. de Toulouse, Décembre 1958 (An. del. Instit. Barraquer, tome 1, p. 111—116).

Appelmans, M., J. Michiels, P. de Baker et R. Alaerts: Action de l'α-chymotrypsine sur la cornée du lapin. Le D.F.P. est-il antidote? Bull. Soc. belge Ophtal. **120**, 543—571 (1959).

Barraquer, J.: Zonulolisis enzimatica. Contribución a la cirurgica del cristalino. Nota previa. Com. a la Real Acad. de Med. de Barcelona 8. April 1958.

— Totale Linsenextraktion nach Auflösung der Zonula durch α-Chymotrypsin = enzymatische Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **133**, 609 (1958).

— Zonulolisis enzimatica. Experencia personal en 297 casos: Resultados y conclusiones: Com. a la Asoc. de oftal. de Barcelona, junio 1959. An. Inst. Barraquer **1**, 172 (1959).

— Étude critique de la zonulolyse enzymatique. Résumé. Bull. Soc. Ophtal. France **1959**, 551—553.

— Étude critique de la zonulolyse enzymatique. Ann. Oculist. (Paris) **193**, 369 (1960).

Bailbe, N.: La perte de vitré au cours de l'extraction de la cataracte après zonulolyse enzymatique. Soc. Ophtal. du Midi, 7. Dez. 1958.

Bégué, H., et J. Waksmann: Action de l'alpha-chymotrypsine sur l'insertion cristallinienne de la zonule chez l'animal. Bull. Soc. Ophtal. France **3**, 235 (1959).

Bembridge, B. A., G. N. C. Crawford and A. Pirie: Phase-contrast microscopy of the animal vitreous body. Brit. J. Ophthal. **36**, 131 (1952).

Brini, A.: Diskussionsbemerkung siehe Detlhil et Julou: Analyse de 30 cas opérés avec la zonulolyse enzymatique. Ann. Oculist. (Paris) **193**, 371 (1960).

Buschke, W.: Some dynamic aspects of tissue structure in corneal epithelicum. Amer. J. Ophthal. **33**, 39 (1950).

Clement, F.: Experimental studies of zonulolysis. IV. Reunion of Spanish Physiological Soc. May 1958. Zit. nach Ley u. Mitarb. Amer. J. Ophthal. **49**, 67 (1960).

Cogan, J. E. H.: Enzymatic zonulolysis. Proc. roy. Soc. Med. **51**, 927 (1958).

— H. M. Symons and D. C. Gibbs: Intracapsular cataract extraction using alpha-chymotrypsin. Brit. J. Ophthal. **43**, 193—199 (1959).

Desvignes, P.: Réflexions sur l'emploi de l'alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte. Ann. Oculist (Paris) **193**, 368 (1960).

Dollfus, M. A., et M. Massin: Comparaison des résultats des interventions pour cataracte effectuées avec et sans alphachymotrypsine. Ann. Oculist. (Paris) **193**, 369 (1960).

Drance, S. M., R. G. Murray and T. R. Smith: The effect of alpha chymotrypsin on suture materials. Amer. J. Ophthal. **49**, 64 (1960).

Dubois-Poulson: Zit. nach Claes et M. le Grand: La zonulolyse enzymatique. Note préliminaire. Bull. Soc. belge Ophtal. **119**, 491 (1958).

Fanta, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag E. Walser. $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 262 (1959).

—, u. I. Herold: Spätfolgen nach enzymatischer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 506 (1960).

Flom, F.: Alphachymotrypsin and ruptured hyaloid. Amer. J. Ophthal. **49**, 356 (1960).

Fuchs, J.: Zur enzymatischen Zonulolyse durch Alpha-Chymotrypsin bei der Staroperation. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 52 (1959).

Guillaumat, L., et P. Bernard: Quelques réflexions sur l'emploi de l'alpha-chymotrypsine. Ann. Oculist. (Paris) **193**, 369 (1960).

Hähnel, R.: Die enzymatische Zonulolyse in der Sicht des Chemikers. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 363 (1960).

Hill, D. W.: Corneal vascularisation after cataract extraction by zonulysis. Brit. J. Ophthal. **43**, 325 (1959).

Hill, H. F.: Technique of cataract extraction with alpha-chymotrypsin. Arch. Ophthal. (Chicago) **64**, 601 (1960).

Hofmann, H., u. F. Lembeck: Vergleich der zonulolytischen Wirkung von α-Chymotrypsin und Trypsin. Klin. Mbl. Augenheilk. **134**, 316 (1959).

Hosemann, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. S. 74/75. Stuttgart 1949.

Kilching, H.: Originalmitteilung unveröffentlicht. Zit. nach Klinische Photometrie. 3. Aufl., S. 58. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1951.

Kingsley, G. R.: A rapid method for the separation of serum albumin and globulin. J. biol. Chem. **133**, 731 (1940).

Kunitz, M.: Zit. nach D. Salmony, Chymotrypsin and zonulysis. Brit. J. Ophthal. **43**, 321 (1959).

Lembeck, F., u. H. Hofmann: Weitere experimentelle Untersuchungen zur enzymatischen Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 232 (1959).

Le Grand, M., Claes, Lecomte et M. Dehaese: La zonulolyse enzymatique. Ann. Oculist. (Paris) **193**, 368 (1960).

Ley, A. P., A. S. Holmberg and T. Yamashita: Histology of zonulolysis with alpha chymotrypsin employing light and electron microscopy. Amer. J. Ophthal. **49**, 67 (1960).

Liegl, O.: Über Versuche mit Zonulalösung bei Staroperationen. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 241 (1959).

Lisch, K.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag E. Walser. $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 262 (1959).

Matteucchi, P.: Aspetti biomicroscopici della membrana jaloidea e del vitreo anteriore in occhi afachici operati con zonulolisis enzimatica. Reun. S. O. L., Milano Juni 1959.

Mylius, K.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag E. Walser. $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 263 (1959).

Paufique, L.: Réflexions sur l'emploi de l'alphachimotrypsine dans l'extraction de la cataracte. Bull. Soc. Ophtal. France **1960**, 88.

Pirie, A.: Composition of ox lens capsule. Biochem. J. **48**, 368 (1951).

Radnót, M., u. R. Pajor: Die Wirkung des Alpha-Chymotrypsins auf die Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 633—637 (1959).

— — Die Wirkung von α-Chymotrypsin auf die Netzhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 370 (1960).

Remky, H.: Erfahrungen mit der enzymatischen Zonulyse nach J. Barraquer. Klin. Mbl. Augenheilk. **133**, 616 (1958).

Rizutti, A. B.: Alpha-Chymotrypsin (Quimotrase) in cataract surgery. Arch. Ophthal. (Chicago) **61**, 135 (1959).

Rohrschneider, W.: Erfahrungen an 320 Staroperationen mit enzymatischer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 226 (1959).

Rohrschneider, W., u. H. Friedrich: Spätfolgen nach Staroperation mit enzymatischer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 499 (1960).

Salmony, D.: Chymotrypsin and zonulysis. Brit. J. Ophthal. **43**, 321—324 (1959).

Sautter, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag E. Walser. $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 262 (1959).

Slezak, K. H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag E. Walser. $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 264 (1959).

Steinvorth, E.: Papierelektrophoretische Untersuchungen über den Einfluß des Alpha-Chymotrypsins auf die wasserlöslichen Proteine des Kalbshornhautepithels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 588 (1959).

Thomann, A.: Klinische und experimentelle Beobachtungen zur Einwirkung von α-Chymotrypsin auf die Iris. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 376 (1960).

Thorpe, H. E.: Enzymatic zonulolysis. Alpha chymotrypsin — an aid to intracapsular cataract extraction. Amer. J. Ophthal. **49**, 531 (1960).

Topalis, Ch.: L'emploi de l'alpha chymotrypsine dans l'opération de la cataracte congénital, traumatique et pathologique. Arch. Soc. Ophthal. Grèce Nord **7**, 206 (1958).

Valerio, M.: L'alfa-chimotripsina in oculistica con particolare riguardo alla zonulolisi enzimatica. Symposium sulla Tripsina. Soc. Lomb. di Scienza Medico-Biologiche. Milano 18. IV. 1959.

—, e A. V. Carones: Vantaggi e pericoli della zonulolisi enzymatica. Communicazione alla Socitá Oftalmologica Lombard i. 17. 3. 1959.

Vigorelli, E., e A. Gennaro: Sulla liberazioni di aminoacidi determinata dalla chimotripsina in alcuni tessuti oculari. Reun. S. O. L., Milano 14. Juni 1959.

Walser, E.: $1^1/_2$ Jahre Erfahrungen mit fermentativer Zonulolyse nach Barraquer. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 259 (1959).

— Über das Verhalten der Glaskörpergrenzmembran nach Staroperation mit fermentativer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **134**, 524 (1959).

— Gewebsmechanische und histologische Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Linsenkapsel gegenüber Quimotrase (α-Chymotrypsin). Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 387 (1960).

Weekers, R., G. Lavergue et Cl. Stassart-Hourlay: Avantages et inconvenients de la zonulolyse enzymatique dans l'extraction du cristallin cataracte. Bull. Soc. belge Ophtal. **120**, 539 (1959).

Priv.-Doz. Dr. W. Münich,
Würzburg, Universitäts-Augenklinik, Röntgenring 12

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

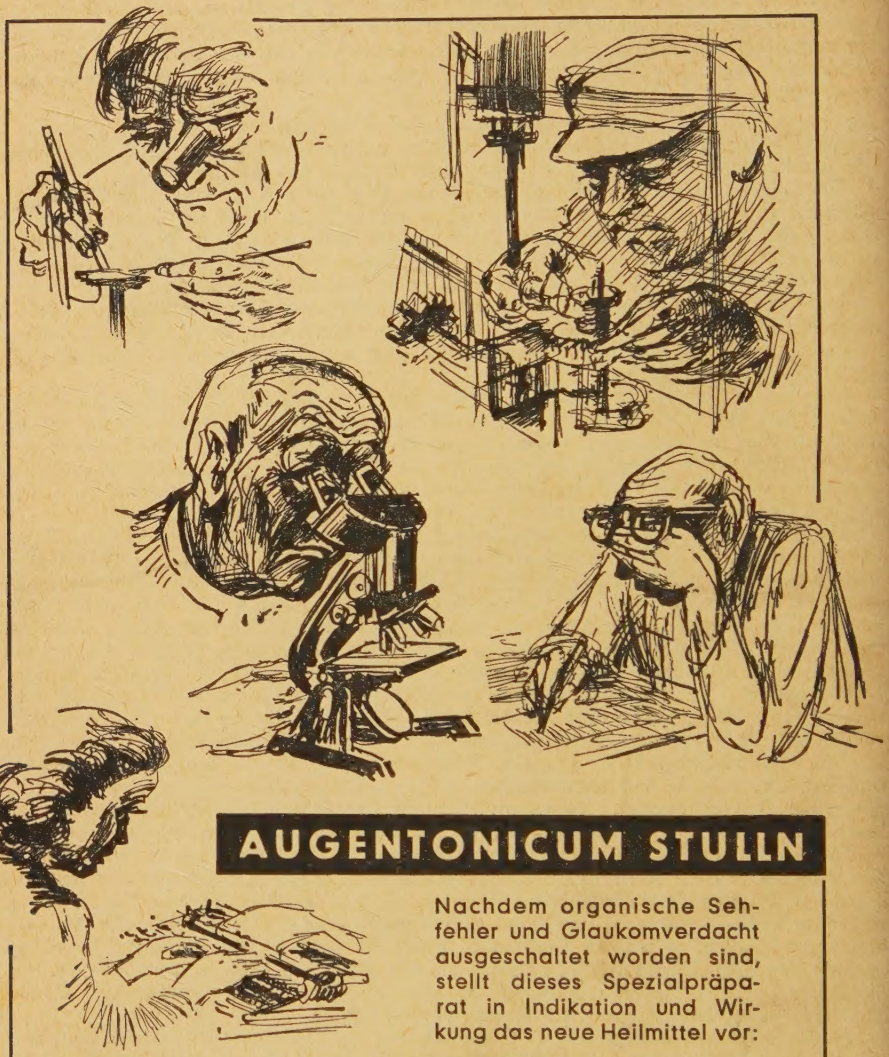
Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.



AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.

Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany